

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DE 2226340

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.
000920623
WPI Acc No: 1972-80802T/197251

1,3,4,9-tetrahydro-pyrano (and thiopyrano) (3,4-b)indole - -1-alkanoic acid derivs - anti-inflammatories, analgesics, bactericid

Patent Assignee: AMERICAN HOME PROD CORP (AMHP); DEMERSON C A (DEME-I)
Number of Countries: 014 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
NL 7207408	A				197251	B
BE 784284	A				197251	
DE 2226340	A				197313	
FR 2140154	A				197313	
ZA 7203344	A				197402	
US 3843681	A	19741022				197444
GB 1391005	A	19750416				197516
IL 39466	A	19750522				197525
SU 463262	A	19750916				197611
HU 11777	T	19760628				197629
CH 580101	A	19760930				197642
CS 7203759	A	19761228				197711
CA 1006875	A	19770315				197713
JP 48013396	A	19730220				198140
JP 81038594	B	19810908				198140
NL 173405	B	19830816				198337
DE 2226340	C	19870716				198728

Priority Applications (No Type Date): US 71148895 A 19710601; US 72289714 A 19720915; US 74513693 A 19741010; US 75555506 A 19750305; US 75613160 A 19750915; US 76749631 A 19761213; US 76749931 A 19761213

Abstract (Basic): NL 7207408 A

Title cpds are of formula (I): where R1 = (1-6C) alkyl, (2-6C) alkenyl (2-6C) alkanyl, (3-6C) cycloalkyl, Ph, PhCH₂, or 2-thienyl, R2 R5 = H, or (1-6C) alkyl, R6 = H, (1-6C) alkyl, OH, (1-4C) O-alkyl, PhCH₂O, (1-6C) O-alkanoyl, NO₂, hal, SH, (1-4C) S-alkyl, CF₃, NH₂, SO₂NH₂ etc, R7 = H (1-6C) alkyl or (2-6C) alkenyl, X = O or S, Y = CO, CR₈R₉CO CR₈R₉CR₁₀R₁₁CO, or CR₈R₉.CR₁₀, R₁₁.CR₁₂R₁₃CO where R₈-R₁₃ = H or (1-6C) alkyl, Z = OH, (1-4C, O-alkyl, NH₂ opt. subst. by one or two (1-6C) alkyl, or PHNH-, and n = 1-4, (I) and salts of (I) are prep'd. by acid-catalysed condensation of a 2-ethanol or 2-ethanethio-indole of formula (II) (X' = OH or SH) with R₁COYZ', where Z' = Z or a precursor of Z.

Title Terms: PYRANO; THIOPYRANO; INDOLE; ALKANOIC; ACID; DERIVATIVE; ANTI; INFLAMMATION; ANALGESIC

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; A61K-031/39; C07D-027/56; C07D-099/02; C07D-209/00; C07D-311/00; C07D-491/04; C07D-495/04; C07D-513/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-E05; B06-F05; B12-A01; B12-A02; B12-D01; B12-D07; C06-E05; C06-F05; C12-A01; C12-A02; C12-D01; C12-D07

Chemical Fragment Codes (M2):

01 J6 M123 M113 M126 M116 M129 M132 M136 M282 M283 M210 M211 M212

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑥

Int. Cl.:

C 07 d, 27/56

C 07 d, 65/04

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑦

Deutsche Kl.: 12 p, 2
12 q, 24

⑩

Offenlegungsschrift 2226 340

⑪

Aktenzeichen: P 22 26 340.7

⑫

Anmeldetag: 30. Mai 1972

⑬

Offenlegungstag: 15. März 1973

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum: 1. Juni 1971

⑯

Land: V. St. v. Amerika

⑰

Aktenzeichen: 148895

⑲

Bezeichnung: Indolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und in diesen Verfahren verwendete Zwischenprodukte

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: American Home Products Corp., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Berg, W. J., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Staf, O. F., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 8000 München

㉓

Als Erfinder benannt: Demerson, Christopher A., St. Laurent; Humber, Leslie G.; Dobson, Thomas A.; Dollard des Ormeaux; Jirkovsky, Ivo L., Montreal; Quebec (Kanada)

DT 2226 340

3.73 309 811/1166 55/100

DR. BERG DIPL.-ING. STAPP
PATENTANWÄLTE
8 MÜNCHEN 80, MAUERKIRCHERSTR. 45

2226340

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stapp, 8 München 80, Mauerkircherstraße 45

Ihr Zeichen

Ihr Schreiben

Unser Zeichen

Datum

30. Mai 1972

Anwaltsakte 22 473

Be/A

American Home Products Corporation
New York (USA)

"Indolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und in diesen Verfahren verwendete Zwischenprodukte"

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Zwischenprodukte, die in diesen Verfahren verwendet werden.

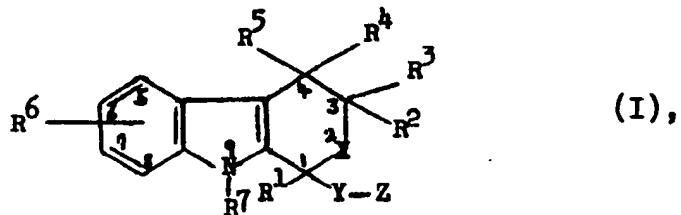
Ohne die Fortschritte, die in den letzten vier Dekaden hin-
Case AHP-5630-1-C1

309811/1166

sichtlich der Entwicklung von Behandlungsmitteln für Entzündungen gemacht wurden, herabzusetzen, besteht noch immer ein Bedarf an wirksamen Mitteln ohne daß die Nebenwirkungen eintreten, die zur Zeit mit den für diesen Zweck verwendeten therapeutischen Mitteln verbunden sind.

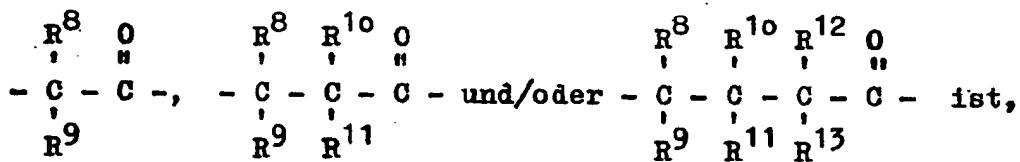
Die Indolderivate dieser Erfindung weisen interessante und brauchbare pharmakodynamische Eigenschaften auf, ohne daß unerwünschte Nebenwirkungen eintreten. Besonders hinzzuweisen ist auf ihre entzündungshemmenden analgesischen Eigenschaften. Zusätzlich weisen die Verbindungen dieser Erfindung antibakterielle und antifungizide Eigenschaften auf.

Die Indolderivate dieser Erfindung sind dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Pyrano-3,4-b-indol- oder Thiopyrano-3,4-b-indolkern aufweisen, der einen Substituent in 1-Stellung trägt, wobei dieser Substituent eine Säure-, Ester- oder Amidfunktion beinhaltet. Diese Derivate weisen die allgemeine Formel (I) auf



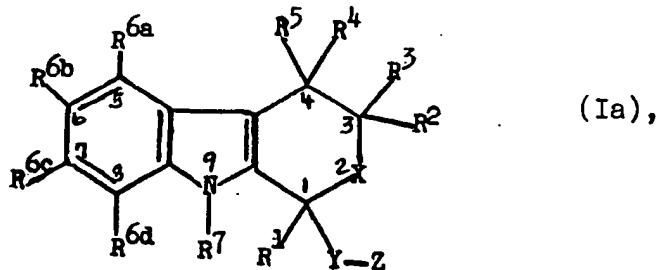
worin R₁ Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigcycloalkyl, Phenyl, Benzyl und/oder 2-Thienyl ist, die Rest R², R³, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff und/oder Niedrigalkyl sind, R^6 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Benzyloxy, Niedrigalkanoyloxy, Nitro und/oder Halogen ist, R^7 Wasserstoff, Niedrigalkyl und/oder Niedrigalkenyl, X Oxy und/oder Thio, Y Carbonyl



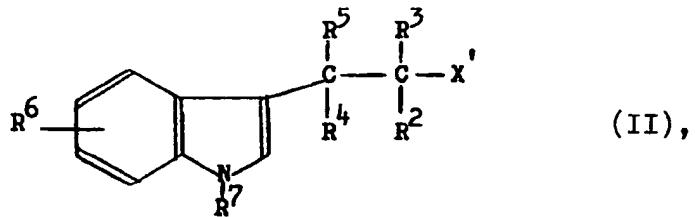
worin jeder der Reste R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist und Z Hydroxy, Niedrigalkoxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino und/oder Phenylamino ist.

Weiterhin fallen in den Bereich dieser Erfindung Pyrano- β ,4- β -indol-und Thiopyrano- β ,4- β -indolderivate der Formel (I), worin R^6 1 bis 4 Substituenten aufweist, die gleichzeitig in den 5-, 6-, 7- und 8-Stellungen vorliegen können. Die genaue Beschaffenheit dieser Substituenten muß nicht notwendigerweise auf die für R^6 oben angegebenen Definitionen beschränkt sein, und R^6 kann auch weitere Definitionen beinhalten, wie beispielsweise Mercapto, Niedrigalkylthio, Trifluormethyl und andere Halogen-(niedrig)-alkyle, Amino und Sulfamoyl, vorausgesetzt, daß irgendwelche zwei derartige Substituenten nicht das Vorliegen des anderen beeinträchtigen. Es weisen demgemäß die Indolderivate dieser Erfindung auch die allgemeine Formel (Ia) auf

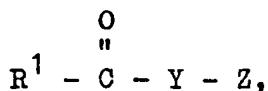


worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , X, Y und Z die für (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} und R^{6d} gleich oder verschieden sind und jeder unabhängig von- einander Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Benzyloxy, Niedrigalkanoyloxy, Nitro, Halogen, Mercapto, Niedrigalkylthio, Trifluormethyl, Amino und/oder Sulfamoyl ist.

Die Indolderivate dieser Erfindung der Formel (I) werden dadurch hergestellt, daß man eine Verbindung der Formel



worin die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben und X' eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe ist mit einer Verbindung der Formel



worin R^1 , Y und Z die im ersten Falle angegebene Bedeutung

haben, in Gegenwart eines Säurekatalysators umgesetzt.

Im einzelnen ist bei der Beschreibung darauf hinzuweisen: die Bezeichnung "Niedrigalkyl", wie sie hier verwendet wird, sieht gerade und verzweigtkettige Alkylreste vor, die von 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, und hierzu gehören Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, 2-Methylpentyl und dergleichen.

Die Bezeichnung "Niedrigalkenyl", wie sie hier verwendet wird, sieht sowohl gerade wie verzweigtkettige Alkenylreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen vor, und hierzu gehören Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, Methallyl, 2-Äthyl-3-butenyl und dergleichen.

Die Bezeichnung "Niedrigalkinyl", wie sie hier verwendet wird, sieht sowohl gerade wie verzweigtkettige Alkinylreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen vor, und hierzu gehören Äthynyl, Propargyl, 1,1-Dimethylpropargyl und dergleichen.

Die Bezeichnung "Niedrigcycloalkyl", wie sie hier verwendet wird, sieht gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen vor, und hierzu gehören Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und dergleichen.

Die Bezeichnung "Niedrigalkoxy", wie sie hier verwendet wird, sieht sowohl gerade wie verzweigtkettige Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen vor, und hierzu gehören

Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy und dergleichen.

Die Bezeichnung "Niedrigalkanoyloxy", wie sie hier verwendet wird, sieht sowohl gerade wie verzweigtkettige Alkanoyloxyreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen vor, und hierzu gehören Acetoxy, Propionyloxy, Hexanoyloxy und dergleichen.

Die Bezeichnung "Halogen", wie sie hier verwendet wird, bezieht sich auf die Halogene, wie Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Die Bezeichnung "Niedrig-", wie sie hier als Teil der Beschreibung von Alkylamino und Dialkylamino verwendet wird, sieht 1 bis 6 Kohlenstoffatome bei jeder Alkylgruppe eines solchen Restes vor, und es gehören hierzu Methylamino, n-Hexylamino, Dimethylamino, Diäthylamino und dergleichen.

Die Indolderivate der Formel (I), worin Z Hydroxy ist, die sauren Verbindungen dieser Erfindung, bilden Additionssalze mit geeigneten anorganischen und organischen Basen. Diese Salze besitzen die gleiche Wirksamkeit, wie die saure Stammverbindung, wenn sie Tieren verabfolgt wird, und sie können in der gleichen Weise verwendet werden. Zu geeigneten Basen zur Bildung solcher Salze gehören beispielsweise die Hydroxide, Niedrigalkoxide, Carbonate und Bicarbonate von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie die Basen, Ammoniak, Triäthylamin, Benzylamin und dergleichen. Die so

erhaltenen Additionssalze sind die funktionellen Äquivalente der sauren Stammverbindung im Hinblick auf ihre therapeutische Verwendung. Es gehören daher diese Additionssalze in den Bereich dieser Erfindung, und sie werden nur dadurch eingeschränkt, daß die zur Bildung der Salze verwendeten Basen pharmazeutisch verträglich sein müssen.

Ebenso gehören in den Bereich dieser Erfindung die Isomeren der Verbindungen der Formel (I), die man aus dem darin enthaltenen asymmetrischen Zentrum erhält.

Die brauchbaren entzündungshemmenden und analgesischen Wirkungen der Indolderivate dieser Erfindung können durch pharmakologische Standarduntersuchungen demonstriert werden, wie durch die Untersuchungen nach R. A. Turner in "Screening Methods in Pharmacology", Academic Press, New York and London, 1965, Seiten 152 - 163 und Seiten 100 - 117.

Im besonderen kann die entzündungshemmende Wirksamkeit dieser Erfindung leicht in einer Modifikation des Freund's-Adjuvans-Tests nachgewiesen werden, wobei der Test unter Verwendung des Adjuvans zur Induzierung eines akuten Ödems bei J. R. Boissier u. a., Therapie, 25, 43, 1970, beschrieben ist. Von dem Test ist bekannt, daß die erhaltenen Angaben gut auf klinische Ergebnisse bei Menschen übertragen werden können. Boissier u. a. haben nachgewiesen, daß die se

Wechselbeziehung mit klinisch wirksamen Verbindungen, wie Phenylbutazon, Mefenaminsäure, Indomethacin, Aspirin, Hydrocortison und Prednisolon, besteht.

Im besonderen kann beispielsweise eine wesentliche entzündungshemmende Wirkung mit den nachfolgend angegebenen Verbindungen bei oralen Dosen von 100 mg/kg oder weniger bei diesem akuten Ödemtest nachgewiesen werden. Bei diesem Test werden männliche Ratten mit der Testverbindung eine Stunde, bevor die Injektion von Freund-Adjuvans in die Pfote (Tag 0) erfolgt, behandelt. Den Ratten wird dann die gleiche Dosis der unter Versuch stehenden Verbindung die nächsten 3 Tage verabfolgt. Die entzündungshemmende Wirkung der unter Versuch stehenden Verbindung wird durch Verringerung der Pfotenentzündung (siehe Turner oben) gemessen und als Prozent Inhibierung gegenüber Adjuvans-injizierten Kontrollratten am Tag 3 ausgedrückt.

<u>Verbindung</u>	<u>tägl. Dosis mg/kg</u>	<u>Prozent Inhibie- rung</u>
1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- β,4-β-indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 1	100	30
1-Äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- β,4-β-indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 15	100	47

<u>Verbindung</u>	<u>tägl. Dosis mg/kg</u>	<u>Prozent Inhibie- rung</u>
1-Propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- / β ,4- β -indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 16	100	40
8-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydro- pyrano-/ β ,4- β -indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 26	100	44
1-Butyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- / β ,4- β -indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 25	100	40
1-t-Butyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- / β ,4- β -indol-1-essigsäure Beispiel Nr. 24	100	30
5-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydro- pyrano-/ β ,4- β -indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 32	100	44
1-Äthyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano- / β ,4- β -indol-1-essigsäure, Beispiel Nr. 98	25	32

Das Fehlen von Nebenwirkungen der Verbindungen dieser Erfindung kann durch Untersuchungen der akuten Standardtoxizität (siehe Turner oben) und durch längere Verabfolgung der Verbindung bei Warmblütern nachgewiesen werden.

Wenn die vorliegenden Indolderivate dieser Erfindung als entzündungshemmende und analgetische Mittel bei Warmblütern, z. B. Ratten, verwendet werden, können sie oral allein oder

in Dosierungsformen, z. B. Kapseln oder Tabletten, kombiniert mit pharmakologisch verträglichen Exzipienten, wie Stärke, Milchzucker usw., verabfolgt werden. Sie können ebenso oral in Form von Lösungen in geeigneten Trägern, wie Pflanzenölen, verabfolgt werden.

Die Dosierung der Indolderivate dieser Erfindung wird sich mit der jeweiligen ausgewählten Verbindung und der Verabfolgungsform ändern. Weiterhin kann sie sich mit dem jeweilig zur Behandlung vorgesehenen Wirt ändern. Im allgemeinen werden die Verbindungen dieser Erfindung in Konzentrationen verabfolgt, die die Schutzwirkungen ohne schädliche Nebenwirkungen liefern. Diese wirksame Konzentration als entzündungshemmendes und analgetisch wirksames Mittel wird gewöhnlich in einem therapeutischen Bereich von 1,0 mg bis 500 mg/kg pro Tag erreicht, wobei 10 bis 100 mg/kg pro Tag bevorzugt werden.

Die Indolderivate dieser Erfindung weisen ebenso als antibakterielle Mittel Brauchbarkeit gegen eine Anzahl von gram-positiven und gram-negativen Mikroorganismen auf, wie sowohl Penicillin-sensitiven wie Penicillin-resistanten *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella pullorum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* und *Serratia marcescens* sowie als fungizide Mittel gegen eine Anzahl von pathogenen

Fungi, wie *Candida albicans*, *Microsporum gypseum* und *Trichophyton granulosum* in Standarduntersuchungen der antibakteriellen und fungiziden Wirksamkeit, wie sie in "Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and Sterilization", G. F. Reddish, 2. Ausgabe, Lea und Febiger, Philadelphia, 1957 oder von D. C. Grove und W. A. Randall in "Assay Methods of Antibiotics", Med. Encycl. Inc., New York, 1955, beschrieben sind.

Wenn man beispielsweise eine Untersuchung, wie die Reihennährösungsverdünnungen a.a.o., verwendet, bei der Verdünnungen der Verbindungen dieser Erfindung in die Nährösung mit den Mikroorganismen oder Fungi, wie oben beschrieben, eingeimpft, bei 37°C 2 Tage bebrütet und auf das Vorliegen des Wachstums geprüft werden, ist zu erkennen, daß 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-propionsäure geeignet ist, den Wuchs in diesem System von *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* und *Serratia marcescens* bei einer Konzentration von 100 mcg/ml oder weniger vollständig zu inhibieren.

Wenn die Verbindungen dieser Erfindung als antibiotische oder Antifungi-Mittel bei Warmblütern, z. B. Ratten, verwendet werden, können sie allein oder zusammen mit pharmakologisch geeigneten Trägern verabfolgt werden. Der Anteil der Verbindung wird durch die Löslichkeit und die chemische Natur der Verbindung, dem gewählten Verabfolgungsweg

und nach der standardbiologischen Praxis bestimmt. Beispielsweise können sie oral in fester Form, wobei sie Exzipienten, wie Stärke, Milchzucker, bestimmte Arten von Ton usw., enthalten, verabfolgt werden. Sie können auch oral in Form von Lösungen, oder sie können parenteral injiziert werden. Zur parenteralen Verabfolgung können sie in der Form einer sterilen Lösung verwendet werden, die weitere gelöste Stoffe, beispielsweise genug Kochsalz oder Glukose enthält, um die Lösung isotonisch zu machen.

Die Dosierung der vorliegenden therapeutischen Mittel als antibiotische oder Antifungi-Mittel kann sich mit der Form der Verabfolgung und der jeweils ausgewählten Verbindung ändern. Weiterhin kann sie sich ändern mit dem jeweils zur Behandlung vorgesehenen Wirt, wobei jedoch im allgemeinen die Behandlung durch kleine Dosen eingeleitet wird, die wesentlich geringer sind, als die optimale Dosis der Verbindung. Danach wird die Dosierung in kleinen Zuschlägen erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Umständen erreicht wird. Im allgemeinen werden die Verbindungen dieser Erfindung wünschenswerterweise in einer Konzentration verabfolgt, die im allgemeinen gegen Bakterien und Pilze wirksame Ergebnisse liefert, ohne daß nachteilige oder schädliche Nebenwirkungen eintreten, und sie werden vorzugsweise in einer Höhe verabfolgt, die im Bereich von ungefähr 1,0 mg bis ungefähr 1000 mg/kg pro Tag liegt, obgleich

die oben erwähnten Änderungen vorgenommen werden können. Jedoch wird eine Dosierung im Bereich von ungefähr 10 mg bis ungefähr 500 mg pro Kilo pro Tag wünschenswerterweise verwendet, um wirksame Ergebnisse zu erreichen.

Weiterhin kann das Mittel örtlich verwendet werden. Zur örtlichen Verabfolgung können die Wirkstoffe in Form von Lösungen, Cremes oder Lotionen in pharmazeutisch geeigneten Trägern dargeboten werden, wobei sie 0,1 bis 5 %, vorzugsweise 2 %, des Mittels enthalten und örtlich auf die infizierte Fläche der Haut aufgebracht werden.

Es können auch die antibakteriellen Eigenschaften der Verbindungen dieser Erfindung für Waschvorrichtungen in Krankenhäusern, Privatwohnungen und Farmen, für Instrumente im medizinischen und bakteriologischen Bereich verwendet werden, für in bakteriologischen Laboratorien verwendete Bekleidung und weiter für Fußböden, Wandungen und Decken in Räumen verwendet werden, bei denen ein von gram-positiven und gram-negativen Mikroorganismen freier Untergrund, wie oben angegeben, gewünscht wird. Wenn die Verbindungen dieser Erfindung in dieser Form verwendet werden, können sie in einer Anzahl von Zubereitungen, die den Wirkstoff und ein inertes Material enthalten, formuliert werden. In solchen Zubereitungen ist es, während die Verbindungen der Formel (I) dieser Erfindung in so geringen Konzentrationen, wie 500 ppm verwendet werden können, aus praktischen Ge-

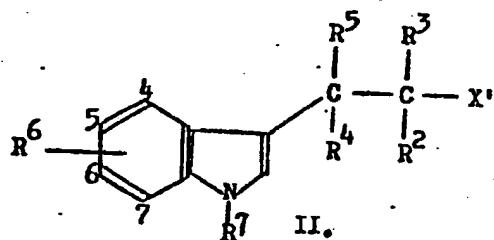
sichtspunkten erwünscht, von ungefähr 0,1 bis ungefähr 5 Gew.% oder mehr Wirkstoff zu verwenden.

Die Formulierungen, die zur Herstellung antiseptischer Waschlösungen aus den Verbindungen dieser Erfindung verwendet werden können, ändern sich und können leicht nach Standardverfahren, siehe beispielsweise "Remington's Practice of Pharmacy", E. W. Martin u. a., 12. Ausgabe, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1961, Seiten 1121 - 1150, hergestellt werden. Im allgemeinen werden die Verbindungen in Ansatzlösungen bzw. Lösungskonzentraten hergestellt. Sie können ebenso als Suspensionen in einem wässrigen Träger formuliert werden. Das macht sie zu brauchbaren Gemischen für Decontaminierungszwecke. Weiterhin können wässrige Träger, die Emulgiermittel wie Natriumlaurylsulfat und relativ hohe Konzentrationen, z. B. bis zu ungefähr 5 Gew.% der Verbindungen der Erfindung, enthalten, nach herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

Ein typisches antiseptisches Präparat, das zur Desinfizierung von Böden, Wandungen, Decken und Gegenständen in einem kontaminierten Raum geeignet ist, kann in der Weise hergestellt werden, daß man 5 bis 25 g N,N 1-Trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-acetamid zu einem Gemisch von 150 bis 300 g Polyäthylenglykol 1540 und 150 bis 300 g Polyäthylenglykol 300 zugibt. Das erhaltene Gemisch wird gerührt, während eine Lösung von 1 bis 10 g Natriumlauryl-

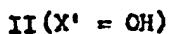
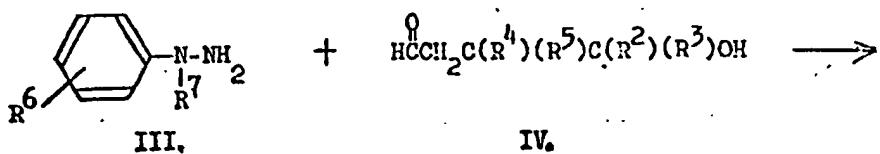
sulfat in 300 bis 400 ml Wasser portionsweise zugegeben wird. Der zur Desinfektion bestimmte Gegenstand wird mit dem Präparat beschichtet oder in dieses längere Zeit beispielsweise 1 Stunde, eingetaucht und dann mit sterilem Wasser abgespült.

Zur Herstellung der Indolderivate dieser Erfindung werden als Ausgangsmaterialien die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



bevorzugt, worin die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der Verbindung (I) angegebenen Bedeutungen haben und X' eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe ist.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II), worin X' Hydroxy ist, sind entweder bekannt, beispielsweise Tryptophol, das von H. R. Snyder und F. J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc. 70, 3770, 1948 beschrieben ist, oder sie können nach dem folgenden Reaktionsablauf erhalten werden:



Unter Hinweis auf dieses Verfahren werden Phenylhydrazine der Formel (III) und der Hydroxyaldehyd der Formel (IV) miteinander entsprechend den Bedingungen der "Fischer Indole Synthesis", siehe beispielsweise P. L. Julian, E. N. Myer und H. C. Printy, "Heterocycloc Compounds", R. C. Elderfield, Band 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1952, Seiten 8 - 11, unter Bildung des gewünschten Ausgangsmaterials (II, X' = OH) umgesetzt.

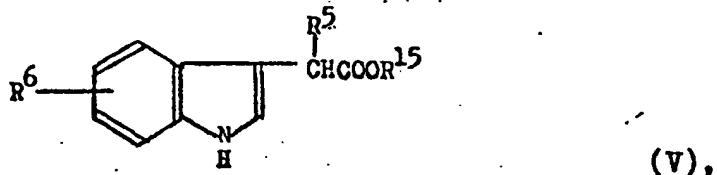
Die Phenylhydrazine der Formel (III) sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Ein bekanntes Verfahren besteht darin, daß man das geeignete substituierte Anilin unter Bildung des entsprechenden Diazoderivats diazotiert. Die letztere Verbindung wird dann mit Zinn(II)-chlorid oder Natriumsulfit unter Bildung des entsprechenden Phenylhydrazins reduziert, siehe L. F. Fieser und M. Fieser, "Advanced Organic Chemistry", Reinhold Publishing Corporation, New York, 1961, Seite 734.

Die Hydroxyaldehyde der Formel (IV) sind entweder bekannt, siehe beispielsweise "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds"

S. Coffey, Bd. I d,2, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1965, Seiten 44 - 49, oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Ein geeignetes Verfahren besteht darin, daß man ein geeignetes Lacton der Formel

$O = \overline{C-CH_2-C(R^4)-(R^5)C(R^2)(R^3)-O}$ mit bis-(3-Methyl-2-butyl)-boran, H. C. Brown und D. B. Bigley, J. Am. Chem. Soc., 83, 486, 1961, Diisobutylaluminiumhydrid, L. I. Zakharkkin und I. M. Khorlina, Tetrahedron Letters, 619, 1962 oder Natriumaluminiumhydrid, L. I. Zakharkkin u.a., Tetrahedron Letters, 2087, 1963, reduziert. Die in diesen Kondensationen verwendeten Lactone sind entweder im Handel erhältlich, beispielsweise δ -Valerolacton, α -Methylbutyrolacton, oder sie sind mit einer Vielzahl von Verfahren zu ihrer Herstellung in Fachbüchern für organische Chemie beschrieben; siehe "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, E. Muller, Band VI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, Seiten 561 - 852 oder L. F. Fieser und M. Fieser, "Advanced Organic Chemistry", a.a.o..

Es können auch die Ausgangsmaterialien der Formel (II), worin R^2 , R^3 , R^4 und R^7 Wasserstoff sind und X^7 Hydroxy ist, durch Lithiumaluminiumhydridreduktion, siehe N. G. Gaylord, "Reduction with Complex Metal Hydrides", Interscience Publishers, Inc., New York, 1956, Seiten 322 - 370 von Verbindungen der Formel (V), die bei T. Y. Shen, U.S. Patent No. 3 161 654, 15. Dezember 1964, beschrieben sind



worin R^{15} Niedrigalkyl ist und R^5 und R^6 die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II), worin X' Mercapto ist und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, können nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden: Die geeignete Verbindung der Formel (II) ($X' = OH$), wie oben beschrieben, wird mit Phosphortribromid in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Äther oder Tetrachlorkohlenstoff, behandelt, um das entsprechende 3-(2-Bromäthyl)-indolderivat zu erhalten.

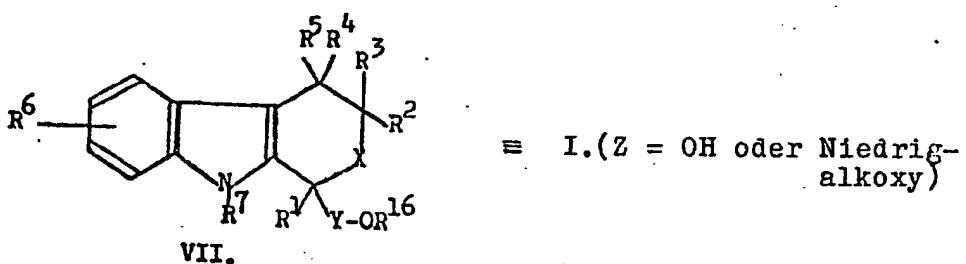
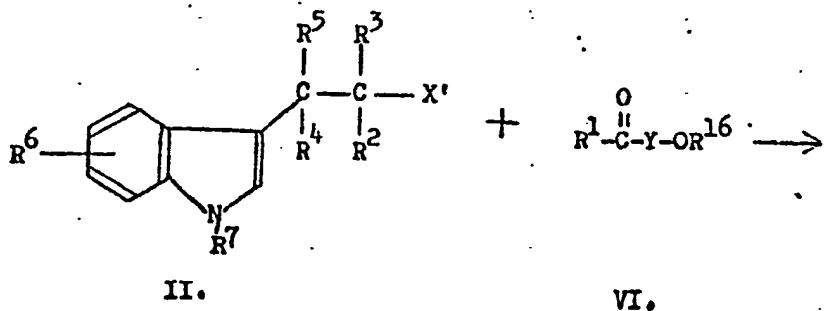
Diese letztere Verbindung wird dann zu dem gewünschten Ausgangsmaterial der Formel (II) ($X' = SH$) durch ein ähnliches Verfahren umgewandelt, wie es von N. N. Suvorov und V.N. Buyanov, Khim.-Farm. Zh., 1, 4, 1967, (Chem. Abstr. 67, 73474a, 1967) zur Umwandlung von 3-(2-Bromäthyl)-indol in Indol-3-äthanthiol (II; R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und $R^7 = H$ und $X' = SH$), beschrieben ist. Es wird demgemäß das geeignete 3-(2-Bromäthyl)-indolderivat mit Natrium- oder Kaliumthiosulfat behandelt, um das entsprechende Natrium- oder Kalium- β -(3-indolyl)-äthylthiosulfatderivat zu erhalten, das nach Behandlung mit starkem Alkali, wie beispi lsweis

Natrium- oder Kaliumhydroxid, in das entsprechende bis-
[(ω -(3-Indolyl)-äthyl]_7-disulfidderivat umgewandelt wird.
Durch Reduktion dieser letzteren Verbindung mit Lithium-
aluminiumhydrid erhält man die gewünschten Verbindungen der
Formel (II).

Es ist darauf hinzuweisen, daß sich das voraus angegebene
Verfahren nicht sehr eignet zur Herstellung von Verbindun-
gen der Formel (II), worin X' Mercapto und R⁶ Hydroxy oder
Niedrigalkanoyloxy ist. Aus diesem Grund sind die bevorzug-
ten Ausgangsmaterialien der Formel (II) für die Endher-
stellung der Verbindungen der Formel (I), worin R⁶ Hydroxy
oder Niedrigalkanoyloxy und X Thio ist, die entsprechenden
Verbindungen der Formel (II), in denen R⁶ Benzyloxy ist,
wobei sie leicht durch dieses Verfahren hergestellt werden
können. Wenn die letzteren Verbindungen als Ausgangsmate-
rialien in dieser Weise verwendet werden, werden sie zu-
nächst dem nachfolgend beschriebenen Verfahren
(II + VI → VII) unterworfen. Nachfolgend wird die Ben-
zyloxygruppe durch Hydrieren in Gegenwart eines Katalysa-
tors, beispielsweise 10 % Palladium auf Kohle, entfernt,
um die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu erhalten,
worin R⁶ Hydroxy ist. Diese letztere kann, wenn gewünscht,
zu der entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R⁶
Niedrigalkanoyloxy ist, mittels herkömmlicher Verfahren um-
gewandelt werden, beispielsweise durch Behandlung mit dem
geeigneten Niedrigalkansäureanhydrid, vorzugsweise in Ge-

genwart von Pyridin. In gleicher Weise ist darauf hinzuweisen, daß eine ähnliche Verwendung der Ausgangsmaterialien der Formel (II), worin X' Hydroxy und R⁶ Benzyloxy ist, zum Erreichen der entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R⁶ Hydroxy oder Niedrigalkanoxyloxy ist, bevorzugt wird.

Zur Herstellung der Säure und der Esterverbindungen dieser Erfindung der Formel (I), worin Z Hydroxy oder Niedrigalkoxy ist und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, X und Y die bei der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, wurde das nachfolgend angegebene, bisher nicht beschriebene Verfahren als zweckmäßig und geeignet befunden:



worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y und Z

309811/1166

-21-

die in diesem Fall angegebene Bedeutung haben, X' Hydroxy oder Mercapto und R¹⁶ Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist. (Aus Zweckmäßigkeitssgründen und zur Klarstellung werden diese einzelnen Säure- und Esterverbindungen der Formel (I) in dem vorstehenden Reaktionsablauf als Formel (VII) bezeichnet.)

Unter Bezugnahme auf den vorstehenden Reaktionsablauf wird das Ausgangsmaterial der Formel (II) mit einer Ketosäure (VI, R¹⁶ = H) oder einem Ketoester (VI, R¹⁶ = Niedrigalkyl) in Gegenwart eines geeigneten Säurekatalysators unter Bildung der Verbindungen der Formel (VII) kondensiert.

Im allgemeinen werden in diesem Verfahren einander entsprechende Produktausbeuten erhalten, wenn entweder die Ketosäure oder der entsprechende Ketoester verwendet wird. Wenn es jedoch gewünscht wird, die Säureverbindungen der

Formel (VII), worin Y = - $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ C - C - \\ | \\ R^9 \end{array}$ O und R¹⁶ Wasserstoff ist, herzustellen,

wird es im Hinblick auf die Ausbeuten bevorzugt, lieber zuerst den geeigneten β -Ketoester der Formel (VI) als die entsprechende β -Ketosäure zu kondensieren und dann das erhaltene Esterprodukt unter Bildung der gewünschten Säureverbindung zu hydrolysieren.

Darüberhinaus ist es bei der allgemeinen Durchführung die-

ser Erfindung oftmals zweckmäßig, die Säureverbindungen der Formel (VII) unter Verwendung der Ketoester anstelle der Ketosäure in dem angegebenen Verfahren herzustellen und dann das erhaltene Esterprodukt zu der gewünschten Säure zu hydrolysieren, wobei der Grund einfach darin liegt, daß die Ketoester im allgemeinen leichter entweder auf dem Markt oder mittels Herstellung zur Verfügung stehen.

Die Hydrolyse der Verbindungen der Formel (VII), worin R^{16} Niedrigalkyl ist, in ihre entsprechenden Säuren der Formel (VII) wird leicht durch Behandlung mit einem geeigneten Alkali, beispielsweise Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat, in wäßrigem Methanol oder wäßrigem Äthanol bewirkt.

Bei der Durchführung der Kondensation (II + VI \rightarrow VII) wurde festgestellt, daß es vorzuziehen ist, ein Lösungsmittel als Reaktionsmedium zu verwenden. Es kann irgendein Lösungsmittel, das gegenüber den Reaktionsbedingungen inert ist, verwendet werden. Zu geeigneten Lösungsmitteln gehören Benzol, Toluol, Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Methylendichlorid, Tetrachlorkohlenstoff und der gleichen. Benzol und Tetrahydrofuran sind besonders geeignet und für diesen Zweck praktisch. Es können für diese Kondensation viele geeignete Säurekatalysatoren verwendet werden, beispielsweise der Katalysator-Typ, der in einer

2226340

- 23 -

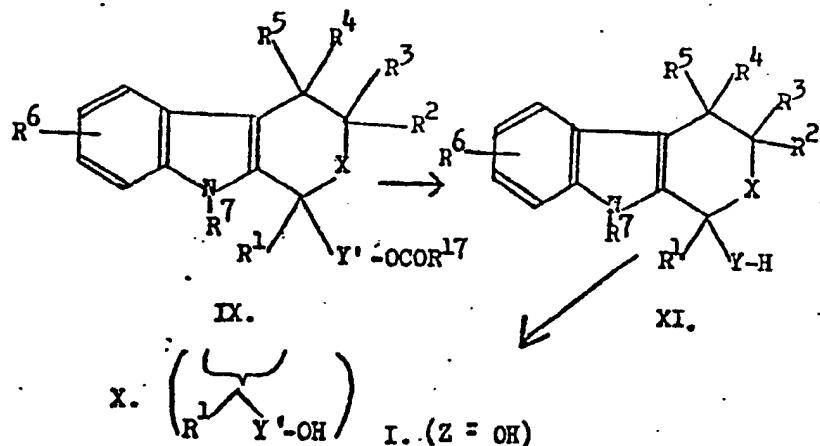
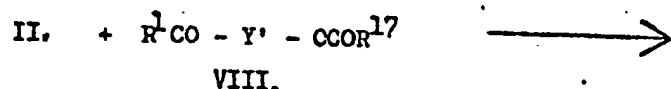
Fischer Indol-Synthese verwendet wird, d. h. p-Toluolsulfinsäure, Phosphorpentoxid, Bortrifluorid, Zinkchlorid, Salzsäure und Schwefelsäure und dergleichen. p-Toluolsulfinsäure, Bortrifluorid und Phosphorpentoxid gehören zu den bevorzugten Säurekatalysatoren. Die Menge an verwendeten Säurekatalysatoren ist nicht besonders kritisch und kann im Bereich von 0,01 Molaräquivalente bis 100 Molaräquivalente liegen, obgleich ein Bereich von 0,1 bis 10 Molaräquivalente im allgemeinen bevorzugt wird. Die Reaktionszeit kann 10 Minuten bis 60 Stunden betragen, wobei der bevorzugte Bereich 1/2 Stunde bis 24 Stunden ist. Als Reaktionstemperatur kann ein Bereich von -20°C bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches verwendet werden. Bevorzugte Temperaturbereiche liegen zwischen 20 und 120°C.

Die α -, β -, γ - und δ -Ketosäuren und -Ketoester der Formel (VI) sind entweder bekannt, z. B. Äthylpyruvat, Levulinsäure, Äthyl- α , α -dimethylacetat, β , β -Dimethyllevulinsäure und Benzoylessigsäure, oder sie können mittels bekannter, in der Literatur beschriebener Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise erhält man einen umfassenden Überblick über die Eigenschaften und Herstellung der α -, β -, γ - und δ -Ketosäuren und -Ketoester bei "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", a.a.o., Band 1d, Seiten 226 - 274.

-24-

309811/1166

Es können auch die Säureverbindungen der Formel (I), worin Z Hydroxy ist und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, X und Y die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben, nach dem folgenden Verfahrensablauf hergestellt werden



worin Y' = CH₂, C(R⁸)(R⁹)CH₂, C(R⁸)(R⁹)C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂ oder C(R⁸)(R⁹)C(R¹⁰)(R¹¹)C(R¹²)(R¹³)CH₂ ist, R¹⁷ Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist, Z Hydroxy ist und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X und Y die Bedeutung wie in der Formel (I) haben.

Unter Bezugnahme auf dieses alternative Verfahren kondensiert man ein Ausgangsmaterial der Formel (II) mit einem Ketoalkohol-Niedrigalkylester (VIII) in Gegenwart eines

geeigneten Säurekatalysators nach den oben beschriebenen Bedingungen für die Kondensation (II + VI → VII). Die Ketoalkohol-Niedrigalkylester sind entweder bekannt, beispielsweise Acetonylacetat oder 5-Acetoxyptan-2-on, oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, siehe beispielsweise "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", a.a.o., Band 1d, Seiten 49 - 54. Auf diese Weise wird das Kondensationsprodukt der allgemeinen Formel (IX) erhalten. Durch Hydrolyse dieses Produkts mit einer wäßrigen alkoholischen Lösung eines geeigneten Alkali, beispielsweise Natriumhydroxid in wäßrigem Methanol, erhält man den entsprechenden primären Alkohol (X). Dieser primäre Alkohol wird dann zu dem entsprechenden Aldehyd der Formel (XI) oxidiert. Obgleich viele Verfahren zur Oxidation eines primären Alkohols zu seinem entsprechenden Aldehyd bekannt sind, siehe beispielsweise "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", a.a.o., Band 1c, Seiten 4 - 10, wurde festgestellt, daß das Verfahren von K. E. Pfitzner und J. G. Moffat, J. Am. Chem. Soc., 87, 5670, 1965 unter Verwendung von N,N-Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylsulfoxid in Gegenwart einer geeigneten Säure, beispielsweise Trifluoressigsäure, in diesem Falle sowohl wirksam als auch zweckmäßig ist. Geeigneterweise kann man den Aldehyd (XI) zu den gewünschten Säureverbindungen der Formel (I) mittels vieler Oxidierungsmittel, einschließlich Silberoxid, Alkalipermanganat, Wasserstoffperoxid, Persäuren und dergleichen, umwandeln. Im gegebenen Falle wird die Verwendung

von Silberoxid nach dem Verfahren von M. Delépine und P. Bonnet, Compt. rend., 149, 39, 1909, bevorzugt.

Die Amidverbindung dieser Erfindung der Formel (I), worin Z Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino und Phenylamino ist und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X und Y die im ersten Fall definirte Bedeutung haben, kann hergestellt werden aus ihren entsprechenden Säureverbindungen der Formel (I) (Verbindungen der Formel (VII), worin R¹⁶ Wasserstoff ist, wie oben beschrieben) durch Behandlung der zuletzt benannten Verbindungen mit einem Niedrigalkylchlorformiat, vorzugsweise Äthylchlorformiat, in Gegenwart von Triäthylamin unter Bildung des entsprechenden gemischten Anhydrids, das durch Behandlung mit dem geeigneten Amin, wie Ammoniak, Anilin oder einem geeigneten Alkylamin oder Dialkylamin, in die gewünschte Amidverbindung der Formel (I) umgewandelt wird.

Es können auch diese Amide der Formel (I) aus den entsprechenden Estern der Formel (I) (Verbindungen der Formel (VII), worin R¹⁶ Niedrigalkyl ist, wie oben beschrieben) durch Behandlung der zuletzt benannten Verbindungen mit dem geeigneten Amin nach bekannten Verfahren hergestellt werden; siehe beispielsweise A. L. J. Beckwith in "The Chemistry of Amides", J. Zalicky, Interscience Publishers, New York, 1970, Seiten 96 - 105.

Weiterhin kann man auch die Amidverbindungen der Formel (I), worin Z Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino und Phenylamino ist und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵ R⁶, R⁷, X und Y die in der Formel (I) angegebene Bedeutung haben, dadurch herstellen, daß man ein geeignetes Ausgangsmaterial der Formel (II) mit einem geeigneten α -, β -, γ - oder δ -Ketoamid in Gegenwart eines geeigneten Säurekatalysators nach den Bedingungen herstellt, wie sie oben für die Kondensation (II + VI \longrightarrow VII) beschrieben wurden. Die für diese Kondensation benötigten Ketoamide sind entweder bekannt, z.B. Pyruvamid oder α,α -Dimethylacetoacetamid, oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, siehe beispielsweise "Rodd's Chemistry of the Carbon Compounds", a.a.o., Band 1d, Seiten 226 - 274.

Die alkylierten Säure- und Esterverbindungen dieser Erfindung der Formel (I), worin R⁷ Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl und Z Hydroxy oder Niedrigalkoxy ist, werden leicht aus den oben beschriebenen Säure- oder Esterverbindungen der Formel (I), worin R⁷ Wasserstoff ist, hergestellt. Diese Umwandlung beinhaltet, daß die N-Alkylierung des Indolstickstoffs durch Behandlung der zuletzt benannten Verbindungen mit einem geeigneten Niedrigalkyl- oder Niedrigalkenylhalogenid in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Säureakzeptors bewirkt wird. Zu bevorzugten Bedingungen zum Bewirken dieser Umwandlung gehört die Verwendung

von Natriumhydrid als Säureakzeptor und Tetrahydrofuran als inertes Lösungsmittel.

Die N-alkylierten Amidverbindungen der Formel (I), worin R⁷ Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl und Z Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino oder Phenylamino ist, werden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man entweder die N-alkylierten Säureverbindungen der Formel (I), wie oben beschrieben, mit Niedrigalkylchlorformiat und danach mit einem geeigneten Amin behandelt oder daß man die N-alkylierten Esterverbindungen der Formel (I), wie oben beschrieben, mit einem geeigneten Amin in der Weise behandelt, wie es vorausgehend für die Herstellung von Amidverbindungen der Formel (I), worin R⁷ Wasserstoff ist, beschrieben wurde.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß alle Abweichungen und Änderungen gegenüber der Ausführungsform der Erfindung, die hier zum Zwecke der Beschreibung verwendet wurde, in den Bereich der Erfindung fallen, soweit die Abweichungen von dem allgemeinen Erfindungsgedanken Gebrauch machen. Zu solchen Änderungen und Abweichungen gehören solche Variationen, die mit der allgemein bekannten Austauschbarkeit von Säuren und Estern in Verbindung stehen oder die eine Änderung der Reihenfolge der N-Alkylierung in den hier beschriebenen Verfahren zum Gegenstand haben.

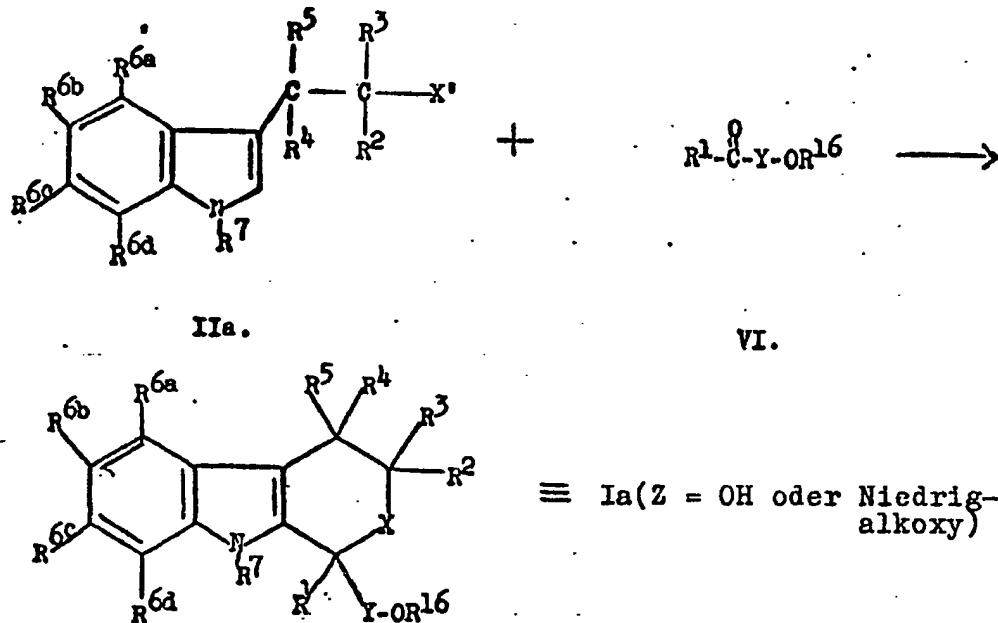
Wenn man beispielsweise die N-alkylierten Säure-, Ester- oder Amidverbindungen der Formel (I), worin R⁷ Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl ist, herstellt, würde die Änderung der Reihenfolge der N-Alkylierungsstufe, wie sie in der Ausführungsform dieser Erfindung abgebildet ist, nämlich daß man die N-Alkylierung bei den Ausgangsmaterialien der Formel (II) bewirkt und die dadurch erhaltenen Produkte der Behandlung mit einer geeigneten Ketosäure oder Ketoester der Formel (VI) oder einem Ketoamid nach den Lehren der vorliegenden Beschreibung kein Abweichen von dem Erfindungsgedanken darstellen.

In gleicher Weise ist die Herstellung von N-alkylierten Amidverbindungen der Formel (I), worin R⁷ Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl und Z Di-(niedrig)-alkylamino ist, durch die N-Alkylierung der entsprechenden Verbindungen der Formel (I), worin R⁷ Wasserstoff ist, als ein Verfahren anzusehen, das funktionell dem Verfahren äquivalent ist, das hier für die Herstellung dieser Verbindungen beschrieben ist.

Es ist ebenso für den Fachmann klar, daß die hier für die Herstellung der Indolderivate der Formel (I) vorgesehenen Verfahren in gleicher Weise anwendbar sind auf die Herstellung der Indolderivate der Formel (Ia), wie sie oben beschrieben wurde. Im letzteren Falle wird das geeignete Ausgangsmaterial der Formel (IIa), siehe nachfolgend, das

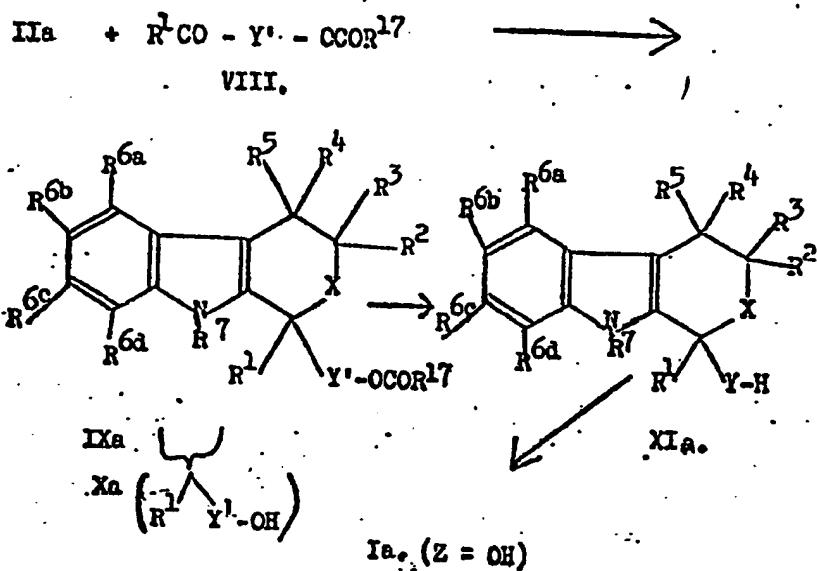
analog dem Ausgangsmaterial der Formel (II) hergestellt wird, verwendet.

Im besonderen werden die Säure- und Esterverbindungen der Formel (Ia), worin R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} und R^7 die im ersten Fall definierte Bedeutung haben, z. Hydroxy oder Niedrigalkoxy ist und die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X und Y die im ersten Fall definierte Bedeutung haben, leicht mittels der Kondensation (IIa + VI \longrightarrow VIIa), wie nachfolgend erläutert, nach den Bedingungen, wie sie vorausgehend für die Kondensation (II + VI \longrightarrow VII) beschrieben wurden, hergestellt.



VII a.
In den Formeln haben die Reste $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^7, X, Y$ und R^{16} die im ersten Fall definierte Bedeutung.

In gleicher Weise können die Säureverbindungen der Formel (Ia), worin R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} die im ersten Fall definierte Bedeutung haben, Z Hydroxy ist und die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , X und Y die im ersten Fall definierte Bedeutung haben, nach dem folgenden Reaktionsablauf:



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y, Y' , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} und R^{6d} R^7 und R^{17} die im ersten Fall definierte Bedeutung haben, nach dem oben beschriebenen Reaktionsablauf zur Umwandlung $\{ \text{II} + \text{VIII} \longrightarrow \text{IX} \longrightarrow \text{X} \longrightarrow \text{XI} \longrightarrow \text{I} \text{ (Z = OH)} \}$, hergestellt werden. Die nachfolgende Überführung der oben angegebenen Säure- und Esterverbindungen der Formel (Ia) in ihre entsprechenden N-alkylierten und Amidderivate der Formel (Ia) wird in ähnlicher Weise, wie bei den gleichen Umwandlungen der Säure-Esterverbindungen der Formel (I),

wie oben beschrieben, bewirkt.

Es können auch die Amidderivate der Formel (Ia) durch die Kondensation eines geeigneten Ausgangsmaterials der Formel (IIa) mit einem geeigneten α -, β -, γ - oder δ -Ketoamid in Gegenwart eines geeigneten Säurekatalysators entsprechend den oben beschriebenen Bedingungen für die Kondensation (II + VI \longrightarrow VII) hergestellt werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

309811/1166

Beispiel 1

1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano/3,4-b/indol-1-essigsäure (I; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = H, X = O, Y = CH₂CO und Z = OH)

Äthylacetoacetat (23,4 g, 0,18 Mol) werden zu einer Lösung des Ausgangsmaterials der Formel II, Tryptophol (10,0 g, 0,06 Mol) in 200 ml Benzol zugegeben. Nach 10 Minuten Stehenlassen werden p-Toluolsulfonsäure (1,3 g) und ungefähr 5 g hydratisiertes Alkali-Aluminumsilikat (Molekularsieb Nr. 4) zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten am Rückfluß gehalten, 600 mg weitere p-Toluolsulfonsäure werden zugegeben und der Rückfluß 2 1/2 Stunden fortgesetzt. Die Molekularsiebe werden gesammelt und die Benzollösung nacheinander mit 5 %igem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne verdampft, wodurch man ein Öl erhält. Das Öl wird der Chromatographie über Silikagel unterworfen. Das Eluieren mit 5 % Äther in Benzol liefert den Ester, 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano/3,4-b/indol-1-essigsäure-Äthylester als Öl, $\gamma_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1715 cm⁻¹.

Die Hydrolyse dieses Esters zu der in der Überschrift bezeichneten Verbindung wird wie folgt bewirkt: Der Ester wird in 230 ml Methanol gelöst. Hierzu werden 10 g KOH in 30 ml H₂O zugegeben und die Lösung übernacht bei Raumtemperatur stehenlassen. Das Methanol wird verdampft, Wasser zugegeben und die Lösung mit Benzol gewaschen. Die wässrige

Phase wird mit 6N HCl angesäuert und mit Benzol extrahiert. Diese organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne unter Bildung eines Öls verdampft, das umkristallisiert wird aus Benzol, das eine Spur Petroläther enthält unter Bildung der in der Überschrift bezeichneten Verbindung; Schmelzpunkt 150 - 152°C, γ_{CHCl_3} 3325 und 1705 cm^{-1} .

Man kann durch eine äquivalente Menge Methylacetacetat das Äthylacetacetat in dem Verfahren dieses Beispiels ersetzen. In diesem Falle erhält man 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-essigsäure-methylester; Schmelzpunkt 87 - 90°C nach Umkristallisieren aus Benzolhexan als Ester.

Man kann eine äquivalente Menge Propylacetacetat anstelle des Äthylacetacetats in dem Verfahren dieses Beispiels verwenden. In diesem Falle erhält man 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure-propylester als den Ester.

Beispiel 2

1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-propionsäure (I; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = H, X = O, Y = CH₂CH₂CO und Z = OH)

Ein Gemisch des Ausgangsmaterials der Formel II, Tryptophol (500 mg), Levulinsäure (580 mg), 75 ml Benzol, 1,7 g Phosphorpentoxid und ungefähr 0,5 g Diatomeen rde (Calit)

2226340

wird mit Magnetrührer bei Raumtemperatur 15 Minuten und dann bei 70°C 1½ Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Das Filtrat dreimal mit 5N NaOH gewaschen, die kombinierte wässrige Phase zweimal mit Äther gewaschen und dann mit kalter 5%iger HCl sauer gemacht. Die wässrige Phase wird mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat-Petroläther unter Bildung der in der Überschrift bezeichneten Verbindung auskristallisiert; Schmelzpunkt 104 - 110°C; KMR (CDCl_3)
 δ 1,47 (3H), 2,18 (4H), 2,74 (2H), 3,96 (2H), 7,18 (4H), 7,85 (1H), 9,60 (1H).

Die in der Überschrift bezeichnete Verbindung wird ebenso dadurch erhalten, daß man das Verfahren von Beispiel 1 durchführt, aber das Äthylacetoacetat durch eine äquivalente Menge Äthyllevulinat ersetzt. In diesem Falle erhält man 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-propionsäure-äthylester; Schmelzpunkt 116 - 118°C; γ^{CHCl_3} 1716 cm^{-1} , nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther als den Ester vor der Hydrolyse.

Beispiel 3

1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure (I; $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6$ und $\text{R}^7 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{CO}$ und $\text{Z} = \text{OH}$)

Indol-3-äthanthiol (1,5 g) und Methylacetoacetat werden mit 50 ml Benzol gemischt und die Lösung 30 Minuten (Badtempera-

309811/1166

tur 70 - 80°C) erhitzt; p-Toluolsulfonsäure (0,15 g) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch dem Rückfluß unterworfen und 12 Stunden gerührt. Das in dem Reaktionsgemisch während dieser Zeit gebildete Wasser wird durch eine Wasserfalle gesammelt. Nach Kühlen wird die Benzollösung mit einer 10%igen Natriumbicarbonatlösung, Wasser, gesättigter Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Verdampfen der Benzollösung liefert den Ester, 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyran- β ,4- β -indol-1-essigsäuremethylester als Halbfeststoff, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1715 cm^{-1} .

Dieser Ester wird dann mit wäßriger alkoholischer KOH in der gleichen Weise wie es für die Ester in Beispiel 1 und 2 beschrieben ist, behandelt, wodurch man die in der Überschrift bezeichnete Verbindung erhält; Schmelzpunkt 147 - 149°C; KMR (CDCl_3) δ 1,86 (s, 3H), 3,06 und 8,12 (6H), 7,35 (Multiplet, 4H), 8,71 (1H), 10,31 (1H) nach Umkristallisieren aus Benzol-Hexan.

Die Verfahren der Beispiele 1 oder 3 können durchgeführt werden, um andere Verbindungen der Formel I herzustellen, worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X und Y die im ersten Falle definierten Bedeutungen haben, R^7 Wasserstoff und Z Hydroxy ist. Beispiele solcher Verbindungen der Formel I sind in den Tabellen I und II angegeben. In jedem dieser Beispiele wird eine äquivalente Menge des dort angege-

2226340

benen Ausgangsmaterials der Formel II anstelle des Ausgangsmaterials der Formel II, wie es in den Verfahren der Beispiele 1 und 3 beschrieben ist, verwendet. Es ist darauf hinzuweisen, daß in jedem dieser Beispiele der vor der Hydrolyse erhaltene Ester die entsprechende Esterverbindung der Formel I, worin Z ein Niedrigalkoxy ist, des hier angegebenen Produkts ist, wobei der Alkylteil des angegebenen Niedrigalkoxyrestes von dem R^{16} -Teil des Ketoesters der Formel VI, der hier verwendet wurde, abstammt.

In ähnlicher Weise kann das Verfahren von Beispiel 2 zur Herstellung der in den Tabellen I und II angegebenen Produkte verwendet werden. In diesem Falle wird eine äquivalente Menge des Ausgangsmaterials der Formel II, wie hier angegeben, anstelle des Ausgangsmaterials der Formel II, wie in Beispiel 2 beschrieben, und eine äquivalente Menge der entsprechenden Ketosäure der Formel VI des Ketoesters der Formel VI, die in der Tabelle angegeben ist, anstelle des Ketoesters des Beispiels verwendet.

309811/1166

Tabelle I

Bisq.	Ausgangsmaterial der Formel II	Ketoester der Formel VI										Produkt: \langle Formelanfang-1,3;4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-(Formelande) \rangle	
		(R ¹ -C-Y-OR ¹⁶)					(3)					Formelanfang // Formelande (4)	
(1)	(2)					(3)					(4)		
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	R ¹	X	R	Y	R ¹⁶		
4	H	H	H	H	H		CH ₃	O					
5	CH ₃	H	H	H	H		C ₂ H ₅	O	CO	C ₂ H ₅		1-Methyl // carbonsäure	
6	n-C ₃ H ₇	H	H	H	5-CH ₃		O	n-C ₃ H ₇	CO	CH ₃		1-Äthyl-3-methyl // carbonsäure	
7	CH ₃	CH ₃	H	H	5-OH		0	CH ₃ CH=CH	CO	CH ₃		1,3-Diisopropyl-6-methyl // carbonsäure	
8	H	H	H	H	7-C ₂ H ₅		O	HCOC	CO	CH ₃		3,3-Dimethyl-6-hydroxy-1-(1-propenyl)// carbonsäure	
9	H	H	2-CH ₃	H	H		O	△	CO	CH ₃		8-Äthyl-1-äthynyl // carbonsäure	
10	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		O	□	CO	CH ₃		1-Cyclopropyl-4-isopropyl // carbonsäure	
11	H	H	H	H	H		O	○	CO	CH ₃		1-Cyclopentyl-4,4-diäthyl-3,3-dimethyl // carbonsäure	
									CO	CH ₃		1-Phenyl // carbonsäure	

309811/1166

2226340

- 38 -

2226340

- 39 -

Tabelle I (Fortsetzung)

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	I	R ¹	R ¹⁶		(1)	(2)	(3)	(4)
12	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	O	CH ₂ O	C ₂ H ₅	1-Benzyl-3-äthyl-3-methyl//carbonsäure				
13	H	H	H	H	6-Cl	O	CO		7-Chlor-1-(2-thienyl) // carbonsäure				
14	H	H	CH ₃	H	H	O	CH ₂ O	C ₂ H ₅	1,4-Dimethyl // essigsäure Schmp. 163 -				
15	H	H	H	H	H	O	C ₂ H ₅	CH ₂ O	1-Äthyl // Essigsäure, Schmp. 137 -				
16	H	H	H	H	H	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ O	1-Propyl // essigsäure, Schmp. 148 -				
									151°C				

-40-

309811/1166

2226340

Tabelle I (Fortsetzung)

Beisp. Ausgangsmaterial der Formel II		Ketoester der Formel VI (R ¹ -CO-Y-OR ¹⁶)		Produkt: <i>[(Formelanfang)-1,3-4,9-tetrahydropyrano-2,4-b]-indol-1-(Formelende)]</i>					
(1)	(2)	(3)	(4)	Formelanfang // Formelende					
17	H	H	H	R ² R ³ R ⁴ R ⁵ R ⁶ X R ¹ Y R ¹⁶	1-Isopropyl // essigsäure, Schmp. 150 - 152 C				
18	CH ₃	H	H	H	H	0	1-C ₃ H ₇	CH ₂ O C ₂ H ₅	1-Allyl-3-methyl // essigsäure
19	CH ₃	H	H	H	0	n-C ₃ H ₇	CH ₂ O C ₂ H ₅	3-Methyl-1-propyl // essigsäure; Schmp. 75 - 80 C (Isomer A), Schmp. 146 - 148 C (Isomer B).	
20	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	0	HC≡C C ₂ H ₅	4-Äthyl-1-äthylnyl-3-methyl // essigsäure CHCl ₃ 3300, 2135, 1710 cm ⁻¹ max	
21	H	H	H	H	0	CH ₃	C≡CH C ₂ H ₅	1-Dimethyl // essigsäure Schmp. 154 - 156 C (Isomer A), Schmp. 163 - 165 C (Isomer B).	
22	H	H	H	H	H	0	C≡CH C ₂ H ₅	1-Cyclohexyl- α , α -dimethyl // essigsäure	
23	H	H	H	H	H	O	CH ₂ CO C ₂ H ₅	1-Phenyl // essigsäure, Schmp. 148-150 C	
24	H	H	H	H	H	O	t-C ₄ H ₉ C ₂ Li ₅	1-t-Butyl // essigsäure, Schmp. 210-212 C	

309811/1100

Tabelle I (Fortsetzung)

	(1)		(2)		(3)		(4)	
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹	R ¹⁶
25	H	H	H	H	H	O	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CO C ₂ H ₅
26	H	H	H	H	7-CH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO C ₂ H ₅
27	H	H	H	H	H	O		CH ₂ CO C ₂ H ₅
28	H	H	H	H	H	5-Br	O	CH ₂ CO C ₂ H ₅
29	H	H	H	H	H	5-OCH ₃	O	CH ₂ CO CH ₃
30	H	H	H	H	H	5-COOCH ₃	O	CH ₂ CO C ₂ H ₅
31	H	H	H	H	H	5-methyl oxy	O	CH ₂ CO C ₂ H ₅
32	H	H	H	H	4-CH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO C ₂ H ₅
33	H	H	H	H	6-CH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO C ₂ H ₅

- 41 -

2226340

309811/1166

Tabelle I (Fortsetzung)

	(1)		(2)		(3)		(4)		
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶
34	H	H	H	H	S-N ₂ O ₂	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅
35	1-C ₃ H ₇	H	1-C ₃ H ₇	H	S-N ₂ O ₂	O	CH ₂ -CH	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅
36	H	H	CH ₃	CH ₃	H	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅
37	H	H	C ₂ H ₅	H	7-CH ₃	O	HC≡C	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅
38	CH ₃	CH ₃	H	H	S-C ₂ H ₅	O	△	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅
39	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	O	c(CH ₃) ₂ O	C ₂ H ₅

309811/1166

Tabelle I (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)					
	R^2	R^3	R^4					
			R^5					
			R^6					
		X	R^1					
			Y					
			R^{16}					
40	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	4-n-C ₃ H ₇ O	CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅	$\alpha, 3$ -Dimethyl-1-phenyl-4,4,5-tri- propyl // essigsäure	
41	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ CO	C ₂ H ₅	α, α -Dimethyl-1-phenyl // essigsäure	
42	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₂ O(C ₄ -C ₃ H ₇) ₂ O	C ₂ H ₅	1-Benzyl- α, α -diisopropyl-3,3,4,4,5- pentamethyl // essigsäure	
43	CH ₃	H	H	7-OOCCH ₃	CH ₂ CH ₃	C(CH ₃) ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Benzyl-8-propionoxy- $\alpha, \alpha, 3$ -tri- methyl // essigsäure
44	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅	$\alpha, 4$ -Dimethyl-1-(2-thienyl) // essigsäure	
45	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ CO	C ₂ H ₅	α, α -Dimethyl-1-(2-thienyl) //	
46	H	H	H	4-I	O 1-C ₃ H ₇ CH ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Jod-1-isopropyl // propionsäure	
47	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-OOCCH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅	β -Acetoxy- $\alpha, 3, 3, 4, 4$ -pentamethyl-1- vinyl // propionsäure	
44-	H	H	H	6-OH	HCOOC(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	β, β -Diäthyl-7-hydroxy-1-(2- proppnyl) // propionsäure	
48	H	H	H					

Tabelle I (Fortsetzung)

	(1)		(2)		(3)		(4)	
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	R ¹⁶
49	CH ₃	H	H	H	H	7-NO ₂	○	CH ₂ (n-C ₃ H ₇)CH ₂ COOC ₂ H ₅
50	H	H	H	CH ₃	H	5-CH ₃	○	CH ₂ (CH ₂)COOC ₂ H ₅

1-Cyclobutyl-3-methyl-8-nitro- α -propyl // propionsäure

α , α , β , β , 4, 6-Hexamethyl-1-phenyl // propionsäure

Tabelle I (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)					
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶
67 H	H	H	H	H	O	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅
68 CH ₃	H	H	H	H	O	C ₂ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅
69 CH ₃	CH ₃	H	H	H	O	n-C ₃ H ₇	C(C ₂ H ₅) ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅
70 CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	O	CH ₂ =CH	CH ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅
71 H	H	H	H	H	O	CH ₂ =CHCH ₂	[C(CH ₃) ₂] ₂ CH ₂ CO	C ₂ H ₅
72 H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6-Cl	O	CH ₂ =CH-	[(C ₂ H ₅) ₂ CH] ₂ CO	C ₂ H ₅
73 H	H	CH ₃	H	4-CH ₃	O	HC≡CH	[C(CH ₃) ₂] ₂ CO	C ₂ H ₅
74	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	5-OCH ₃	O	CH(C ₂ H ₅)C(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅

2226340

opyl-

1) //

- 45 -

2226340

opyl-

47

3-

3,3-Dimethyl- β , Y, Y, 4-tetrapropyl-

1-vinyl/buttersäure

47

1-Allyl- β , β , Y, Y-tetramethyl //

buttersäure

7-Chlor- α , β , β , Y, Y, 4,4-hepta-

1-allyl-1-vinyl

47

1-Athynyl- α , α , β , β , Y, Y, 4,5-octa-

methyl/buttersäure

47

opyl-

iso-

Tabelle I (Fortsetzung)

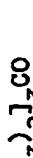
(1)	(2)	(3)	(4)
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
75	H	CH ₃	CH ₃
R ⁶	R ⁷	X	R ¹
76	H	H	4-Br
X			
77	CH ₃	H	4-n-C ₇ H ₁₅
R ¹⁶			
78	H	H	H
Y			
79	CH ₃	CH ₃	H
80	CH ₃	H	H
81	C ₂ H ₅	H	H
82	CH ₃	H	H

48 -

309811/1166

- 49 -

Tabelle I (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)					
R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	R^1	γ	R^{16}
83	H	H	H	H	7-OH	O		C_2H_5
84	CH_3	H	CH_3	H	$4-OC_2H_5$	O		C_2H_5
85	C_2H_5	H	C_2H_5	C_2H_5	6-Cl	O		C_2H_5
86	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	4-Br	O		C_2H_5

-50-

309811/1166

Tabelle II

Beisp.	Ausgangsmaterial der Formel II	Ketoester der Formel VI										Produkt: \langle Formelanfang-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano- \langle 3,4- β -indol-1-(Formelende) \rangle Formelanfang // Formelende
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	
87	H	H	H	H	S	CH ₃	CO	C ₂ H ₅	1-Methyl // carbonsäure			
88	CH ₃	H	H	H	S	C ₂ H ₅	CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-3-methyl // carbonsäure			
89	1-C ₃ H ₇	H	H	5-CH ₃	S	1-C ₃ H ₇	CO	CH ₃	1,3-Diisopropyl-6-methyl // carbonsäure	- 50 -		
90	CH ₃	CH ₃	H	5-OH	S	CH ₃ CH=CH	CO	CH ₃	3,3-Dimethyl-6-hydroxy-1-(1-propenyl) // carbonsäure			
91	H	H	H	7-CH ₃	S	HC=C	CO	CH ₃	8-Äthyl-1-äthyryl // carbonsäure			
92	H	H	1-C ₃ H ₇	H	H	△	CO	CH ₃	1-Cyclopropyl-4-isopropyl // carbonsäure			
93	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	S	CO	CH ₃	1-Cyclopentyl-4,4-diäthyl-3,3-dimethyl // carbonsäure			
94	H	H	H	H	H	S	CO	CH ₃	1-Phenyl // carbonsäure			

309811 / 1166

Tabelle II (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
95	CH ₃	C ₂ H ₅	R ³ R ⁴ R ⁵ R ⁶ R ¹ Y R ¹⁵
96	H	H	H H 6-Cl S
97	H	H	CH ₃ S
98	H	H	C ₂ H ₅ CO C ₂ H ₅ CO
99	H	H	2-C ₃ H ₇ CO C ₂ H ₅ CO
100	H	H	1-C ₃ H ₇ CO C ₂ H ₅ CO
101	CH ₃	H	CH ₂ =CHCO C ₂ H ₅ CO
102	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇ CO C ₂ H ₅ CO
103	CH ₃	H	HC≡C C ₂ H ₅ CO
104	H	H	CH ₃ S

309811/1166

Tabelle II Fortsetzung

(1)	(2)	(3)	(4)					
R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	R^1	X	R^{16}
105	H	H	H	H	S	Cyclohexyl	$COCC_2H_5$	1-Cyclohexyl- α , α -dimethyl // essigsäure
106	H	H	H	H	S	Phenyl	CO_2H_5	1-Phenyl // essigsäure
107	H	H	H	H	S	$t-C_4H_9$	CO_2H_5	1-t-Butyl // essigsäure
108	H	H	H	H	S	n-C ₄ H ₉	CO_2H_5	1-Butyl // essigsäure
109	H	H	H	$7-CH_3$	S	n-C ₃ H ₇	CO_2H_5	8-Methyl-1-propyl // essigsäure
110	H	H	H	H	S	Thiophenyl	CO_2H_5	1-(2-Thienyl) // essigsäure
111	H	H	H	H	S	$n-C_3H_7$	CO_2H_5	6-Brom-1-propyl // essigsäure
112	H	H	H	H	S	$COCH_3$	CH_3	6-Methoxy-1-methyl // essigsäure

309811/1166

Tabelle II (Fortsetzung)

Beisp.	Ausgangsmaterial der Formel II					Ketoester der Formel VI (R ¹ -CO-Y-OR ¹⁶)					Produkt: \langle Formelanfang)-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano- \langle 3,4- <u>b</u> -indol-1-(Formelende) \rangle Formelanfang // Formelende						
	(1)	(2)				(3)				(4)							
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	R ¹	Y	R ¹⁶
113	H	H	H	H	5-OOCCH ₃	S	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	6-Acetoxy-1-methyl // essigsäure	
114	H	H	H	H	5-benzyl- oxy	S	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	6-Benzyloxy-1-methyl // essigsäure	
115	H	H	H	H	4-CH ₃	S	2-C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Methyl-1-propyl // essigsäure	
116	H	H	H	H	6-CH ₃	S	2-C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7-Methyl-1-propyl // essigsäure	
117	H	H	H	H	7-F	S	CH ₂ =CH	C(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅	α , α -Diethyl-8-fluor-1-vinyl // essigsäure	
118	1-C ₃ H ₇	H	1-C ₃ H ₇	H	5-NO ₂	S	CH ₂ =CH	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅	3,4-Diisopropyl- α -methyl-6-nitro-1- vinyl // essigsäure	
119	CH ₃	CH ₃	H	H	5-Cl	S	CH ₃ C=C	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO	C ₂ H ₅	6-Chlor-3, β -dimethyl- α -isopropyl-1- (1-propayl) // essigsäure	
120	H	H	C ₂ H ₅	H	7-CH ₃	S	H ₂ C=C	C(1-C ₃ H ₇) ₂ CO	C ₂ H ₅	H	H	H	H	C(1-C ₃ H ₇) ₂ CO	C ₂ H ₅	α , α -Diisopropyl-4-ethyl-1-ethyl-1- methyl // essigsäure	
154-																	

30981.1 / 1166

2226340

Tabelle II (Fortsetzung)

	(1)			(2)			(3)			(4)		
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶			
121	CH ₃	CH ₃	H	H	5-OC ₂ H ₅	S	CH(C ₂ H ₅)CO	C ₂ H ₅	1-Cyclopropyl- α , α -diäthyl-3,3-dimethyl-6-äthoxy // essigsäure			
122	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	S	C(CH ₃) ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Cyclohexyl- α , α , 3,3-tetramethyl-4,4,7-triäthyl // essigsäure			

Tabelle II (Fortszung)

	(1)	(2)	(3)	(4)
123	CH ₃	H	n-C ₇ H ₁₇	R ²
124	H	H	H	R ³
125	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	R ⁴
126	CH ₃	H	H	R ⁵
127	H	H	CH ₃	R ⁶
128	H	H	H	R ⁷
129	H	H	H	R ⁸
130	CH ₃	CH ₃	CH ₃	R ⁹
131	H	H	H	R ¹⁰
				R ¹¹
				R ¹²
				R ¹³
				R ¹⁴
				R ¹⁵
				R ¹⁶

309811/1166

2226340

α, β -Dimethyl-1-phenyl-4,4,5-triethyl //
essigsäure

α, α -Dimethyl-1-phenyl // essigsäure
1-Benzyl- α, α -diisopropyl-3,3,4,4,5-penta-
äthyl // essigsäure

- 55 -
1-Benzyl-8-propionoxy- α, α ,3-trimethyl
// essigsäure
 $\alpha, 4$ -Dimethyl-1-(2-thienyl) // essigsäure

α, α -Dimethyl-1-(2-thienyl) // essig-
säure
1-Methyl // propionsäure

8-Acetoxy- $\alpha, \beta, \beta, 4$ -pentamethyl-1-vinyl //
propionsäure

β, β -Diäthyl-7-hydroxy-1-(2-propynyl) //
propionsäure

Tabelle II (Fortsetzung)

	(1)	(2)	(3)	(4)					
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶
132	CH ₃	H	H	H	H	7-NO ₂	S		CH ₃ -C(CH ₃) ₂ -COOC ₂ H ₅
133	H	H	CH ₃	CH ₃	H	S-Cl ₃			CH ₃ -C(CH ₃) ₂ -COOC ₂ H ₅

1-Cyclobutyl-3-methyl-8-nitro- α -propyl
// propionsäure

α , α , α , α , α , α -Hexamethyl-1-phenyl // propionsäure

Tabelle II (Fortsetzung)

	(1)		(2)		(3)		(4)	
	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	X	R^1	Y
134	$-\text{CH}_2-$	H	H	H	7-Br	S	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO})\text{C}_2\text{H}_5$	C_2H_5
							$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	
							$\text{CH}_2\text{C}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2\text{CO}$	C_2H_5
135	C_2H_5	H	C_2H_5	H	7-Cl	S	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	C_2H_5
							$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	
136	CH_3	H	H	H	H	S	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	CH_3
							CH_3	
137	CH_3	H	C_2H_5	C_2H_5	H	S	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}$	CH_3
							$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	
138	H	H	CH_3	CH_3	H	S	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CO}$	CH_3
							CH_3	
139	H	H	H	C_2H_5	H	$4-\text{OC}_2\text{H}_5$	S	$\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}$
								CH_3
140	$-\text{CH}_2-$	H	H	H	H	$4-\text{OCH}_3$	S	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}$
								C_2H_5
	-58-							

309811/1166

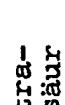
2226340

Tabelle II (Fortsetzung)

	(1)	(2)	(3)	(4)					
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁰
141	H	H	H	6-Senzyloxy			CH ₂ CH(C ₂ H ₅)CO		C ₂ H ₅
142	CH ₃	CH ₃	CH ₃		7-Cl	S	CH(CH ₃)CH ₂ CO		C ₂ H ₅
143	C ₂ H ₅	H	H	H	5-NO ₂	S	CH(C ₂ H ₅) ₂ CO		C ₂ H ₅
144	C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	H	H	H	5-F	S	CH ₂ CHCl ₂	CH(C ₂ H ₅)CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅
145	C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	H	H	H	4-C ₂ H ₅	S	CH ₃ COOH	C(n-C ₃ H ₇)CH ₂ CO	CH ₃
146	H	H	H	H	6-OCH ₃	S	△	CH(C ₂ H ₅)CH(C ₂ H ₅)CO	C ₂ H ₅
147	-59-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	CH ₃ OC ₂ H ₅	C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CO	C ₂ H ₅

309811/1166

Tabelle II (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
148 $C_2H_5C_2H_5$	R^3 R^4 R^5 R^6	X R^1 Y	R^{16}
	H H 5-CH ₃		C_2H_5 1-Benzyl-3,3-dimethyl- α , α , β , β , β ,6-penta-
			methy1 // propionsäure
149 n-C ₇ H ₁₆	H H 4-OH	S 	C_2H_5 5-Hydroxy-3-propyl- α , α , β , β -tetra-
			methyl-1-(2-thienyl) // propionsäur-
150 H	H H H	S CH_3	C_2H_5 1-Methyl // buttersäure
151 CH ₃	H H H	S C_2H_5	C_2H_5 γ , γ -Dimethyl-1-ethyl // buttersäure
152 CH ₃	CH ₃ H H	S n-C ₃ H ₇	C_2H_5 γ , γ -Dimethyl-3,3-dimethyl-1-propyl // buttersäure
153 CH ₃	CH ₃ n-C ₃ H ₇ H	S $CH_2=CH$	C_2H_5 3,3-Dimethyl- β , γ , γ ,4-tetrapropyl-
154 H	H H H	S $CH_2=CHCH_2$ $[C(CH_3)_2CH_2]_2CO$	1-vinyl // buttersäure
155 H	H C_2H_5 C_2H_5 6-Cl	S $CH_2=CH-C(CH_2)_2CO$	C_2H_5 1-Allyl- β , β , γ , γ -tetramethyl // buttersäure
			7-Chlor- α , β , β , γ , γ ,4,4-heptaäthyl- γ , γ -buttersäure

309811/1166

Tabelle II (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
156	R^2 H	R^3 CH_3	R^4 H
157	C_2H_5	C_2H_5	R^5 H
158	H	CH_3	R^6 OC_2H_5
159	H	H	R^1 S
160	CH_3	CH_3	X SCH_3
161	H	H	Y S
162	CH_3	CH_3	R^1 H
163	CH_3	CH_3	R^1 H
			R^{16}

156 1-Äthyryl- α , α , β , β , γ , γ , 4,5-octamethyl // buttersäure

157 6-Acetoxy- α , α , β , β , γ , γ , 3,4-octamethyl-1-(1-propynyl) // buttersäure

158 1-Cyclobutyl- α , α , β , β , 4,4-hexamethyl-8-methoxy // buttersäure

159 5-Brom-1-cyclopentyl- α , α , β -tri-methyl // buttersäure

160 1-Cyclopropyl- α , α , β -tri-methyl-5-propyl // buttersäure

161 8-Äthyl- α -methyl-1-phenyl // butter-säure

162 6-Fluor- α , β , γ , γ , 3,3,4-hexamethyl-1-phenyl // buttersäure

163 α , γ -Diäthyl-1-phenyl-3,3,5-trimethyl // buttersäure

309811/1166

Tabelle III (Fortsetzung)

(1)	(2)				(3)				(4)			
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y		R ¹⁶		
164	C ₂ H ₅	H	H	H	6-NO ₂	S		[C(CH ₃) ₃] ₂ CO		C ₂ H ₅	1-Benzyl-3- β -ethyl-7-nitro- α , β , γ -trimethyl // buttersäure	
165	CH ₃	CH ₃	H	H	4-n-OH	S		CH ₂ CH ₂ [CH(C ₂ H ₅) ₂]CO		C ₂ H ₅	1-Benzyl- α , β -diethyl-3,3-di-methyl-5-propyl // buttersäure	
166	H	H	H	H	7-OH	S		C(CH ₃) ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CO		C ₂ H ₅	1-Benzyl-8-hydroxy- α , α , γ , γ -tetra-methyl // buttersäure	
167	CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCH ₃	S		[C(CH ₃) ₂] ₂ CO		C ₂ H ₅	5-Äthoxy- α , α , β , β , γ , γ -hexa-methyl-1-(2-thienyl) // 3,4-octa-thiobutyrsäure	
168	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6-Cl	S		CH ₂ CH ₂ C(C ₂ H ₅) ₂ CO		C ₂ H ₅	7-Chlor- α , α , β , β , γ , γ -hexa-(2-thienyl) // 4-pentääthyl-1-buttersäure	

2226340

-62-

309811/1166

Beispiel 169

1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano/3,4-b/7-indol-1-carboxaldehyd (XI; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ = H, und Y = CO)

Ein Gemisch des Ausgangsmaterials, Tryptophol (32,2 g, 0,2 Mol), Acetonylacetat (23,2 g, 0,2 Mol) und 3,2 g *p*-Toluolsulfonsäure in 500 ml Benzol wird 1½ Stunden in Gegenwart einer Dean-Stark-Wasserfalle am Rückfluß gehalten. Die Benzollösung wird mit 5%igem Natriumbicarbonat, Wasser, gewaschen, getrocknet und verdampft unter Bildung eines Öls.

Das Öl wird der Chromatographie auf einer Silikagelkolonne unter Verwendung von 10%igem Äthylacetat in Benzol als Eluierungsmittel unterworfen. Das Acetat 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano/3,4-b/7-indol-1-methanol-Acetat wird als Öl erhalten; KMR (CDCl₃) δ 1,52(s,3H), 2,08(s,3H), 4,35(2H).

Dieses Acetat wird in 250 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird tropfenweise 20 ml 10N NaOH zugegeben. Die Hydrolyse läuft sofort ab. Der größte Teil des Methanols wird unter reduziertem Druck entfernt und Wasser zugegeben. Das Gemisch wird neutral gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird getrocknet und verdampft unter Bildung des primären Alkohols, 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano/3,4-b/7-indol-1-methanol (X; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵, und R⁶ = H, Y = CH₂ und R¹⁷ = H); Schmelzpunkt 145 - 147°C; KMR(CDCl₃) δ 1,43(s,3H), 2,68(t, J = 5,5 cps, 2H), 3,65 (d, J = 6 cps, 2H), 3,86

(t, J = 5,5 cps, 2H) nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther.

N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (17,36 g, 0,084 Mol) wird zu einer gekühlten Lösung des oben angegebenen primären Alkohols (6,09 g, 0,028 Mol) in 63 ml Dimethylsulfoxid-Benzol (2:1) der Trifluoressigsäure (1,12 ml, 0,014 Mol) und Pyridin (2,24 ml, 0,028 Mol) enthält, unter Rühren zugegeben.

Die Reaktion wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff 5 Stunden gerührt, dann wird das Gemisch mit 600 ml Äther verdünnt, wonach man tropfenweise eine Lösung von Oxalsäure (7,56 g) in 21 ml Methanol zugibt. Nach 30 Minuten wird Wasser (600 ml) zugegeben und das unlösliche Material gesammelt. Die organische Phase wird mit Wasser (2X) 5%igem wäßrigem Natriumbicarbonat (2X) und Wasser (2X) gewaschen. Nach Trocknen ($MgSO_4$) wird die organische Phase unter Bildung eines Öls verdampft. Das Öl wird durch Chromatographie auf Silikagel gereinigt. Das Eluieren mit 10%igem Äther in Benzol liefert die in der Überschrift bezeichnete Verbindung als Eluat; KMR ($CDCl_3$) 1,59(s,3H), δ 2,84(t,J = 5,5 cps,2H), 4,15(t, J = 5,5 cps,2H).

Die Oxidation der zuletzt genannten Verbindung mit Silberoxid nach dem Verfahren von Delépine und Bonnet, a.a.0, liefert 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyranol-3,4-b-indol-1-carbonsäure; KMR ($CDCl_3$) δ 1,79(s,3H), 2,83(t,2H), 4,17(t,2H), 9,20(1H), die mit dem in Beispiel 4 erhaltenen Pro-

dukt identisch ist.

Wenn man das Verfahren von Beispiel 169 durchführt, aber als Ausgangsmaterial eine äquivalente Menge des geeigneten Ausgangsmaterials der Formel II, wie sie beispielsweise in den Beispielen 1 - 168 beschrieben wurden, anstelle von Tryptophol verwendet, und wenn man eine äquivalente Menge des geeigneten Ketoalkohol-Niedrigalkylesters der Formel VIII verwendet, so erhält man die Säureverbindungen der Formel I, worin R⁷ Wasserstoff und Z Hydroxy ist, beispielsweise die entsprechenden Produkte der Beispiele 1 - 168.

Im besonderen führt beispielsweise nach dem Verfahren von Beispiel 169 die Verwendung von Indol-3-äthanthiol und Acetylacetat zur Bildung von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure, die mit dem Produkt von Beispiel 3 identisch ist. In ähnlicher Weise erhält man bei Verwendung von Tryptophol und 5-Acetoxypentan-2-on 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-propionsäure, die mit dem Produkt von Beispiel 2 identisch ist.

Beispiel 170

N,N,1-Trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-1-acetamid (I; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = H, X = O, Y = CH₂CO und Z = N(CH₃)₂)

Unter Rühren wird zu einer Lösung von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure (15 g, 0,061 Mol), hergestellt wie in Beispiel 1, in trockenem Tetrahydrofuran

2226340

(300 ml), gekühlt auf -5°C, Triäthylamin (18,5 g, 0,183 Mol), danach Äthylchlorformiat (16,6 g, 0,153 Mol) zugegeben. Das Gemisch wird bei -5°C 2 Stunden gerührt. Dieses Gemisch, das nunmehr das gemischte Anhydrid des oben angegebenen Ausgangsmaterials enthält, wird tropfenweise zu einer gekühlten, 40%igen, wäßrigen Lösung des Amins, Dimethylamin (225 ml) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wird bei Raumtemperatur 1/2 Stunde gerührt. Der größte Teil des Tetrahydrofuran wird verdampft und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wird der Chromatographie über Silikagel unterworfen. Das Eluieren mit 20%igem Äthylacetat in Benzol, danach Kristallisieren des Eluats aus Äthylacetat liefert die in der Überschrift bezeichnete Verbindung; Schmelzpunkt 149 - 151°C, $\gamma_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ 3375, 1634 cm^{-1} .

In ähnlicher Weise, wobei man jedoch Dimethylamin durch eine äquivalente Menge Ammoniumhydroxid (konzentriert), bzw. Methylamin (30%ige wäßrige Lösung), n-Hexylamin (20%ige wäßrige Lösung), Diäthylamin (30%ige wäßrige Lösung) oder Anilin (20%ige wäßrige Lösung), ersetzt, erhält man 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-acetamid; Schmelzpunkt 158 - 160°C, N,1-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-acetamid; Schmelzpunkt 138 - 140°C,

N-(Hexyl)-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-1-acetamid,
N,N-Diethyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-1-acetamid; Schmelzpunkt 99°C, und
N-Phenyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-1-acetamid; Schmelzpunkt 205 - 208°C.

Wenn man das Verfahren von Beispiel 170 durchführt, aber als Ausgangsmaterial eine äquivalente Menge eines der Säureverbindungen der Formel I, wie in den Beispielen 2 - 168 beschrieben, anstelle von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-1-essigsäure verwendet, und wenn man eine äquivalente Menge eines geeigneten Amins, wie Ammoniak oder ein primäres oder sekundäres Amin, wie in Beispiel 170 beschrieben, verwendet, dann erhält man die entsprechende Amidverbindung der Formel I $Z = \text{NH}_2$, $\text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$, NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{n-C}_6\text{H}_{13})$ oder $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Beispiele solcher Amide sind als Produkte in den Tabellen III und IV zusammen mit dem geeigneten Ausgangsmaterial und dem zur Herstellung des Amids verwendeten Amins angegeben. In jedem Falle ist das Ausgangsmaterial durch das Beispiel angegeben in dem es hergestellt wird.

2226340

2226340

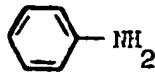
-67-
Tabelle III

Bei- spiel	Ausg. Mat.	Amin	Produkt: $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{NH}_2)$ (Formelanfang)-1,3,4,9-te trahydropyranol[3,4-b]-indol-1-(For melende)
(1)	(2)	(3)	Formelanfang // Formelende (4)
171	2	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl // propionamid, Schmelzpunkt 149 - 150°C
172	2	NH_3	1-Methyl // propionamid
173	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl // propionamid
174	2	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl // propionamid
175	2	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-1-methyl // propionamid
176	4	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl // carbonsäureamid
177	4	NH_3	1-Methyl // carbonsäureamid, Schmp. 188 - 189°C
178	4	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl // carbonsäureamid
179	4	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl // carbonsäureamid
180	4	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-1-methyl // carbonsäureamid
181	5	CH_3NH_2	N,3-Dimethyl-1-äthyl // carbonsäureamid
182	8		3-Äthyl-1-äthynyl-N-phenyl // carbonsäureamid
183	9	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Cyclopropyl-N,N-dimethyl-4-iso- propyl // carbonsäureamid
184	11	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-phenyl // carbonsäureamid
185	12	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	1-Benzyl-3-methyl-N,N,3-triäthyl- // carbonsäureamid
186	14	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1,4-Tetramethyl // acetamid
187	15	CH_3NH_2	1-Äthyl-N-methyl // acetamid
188	15	NH_3	1-Äthyl // acetamid
189	15	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-Dimethyl-1-äthyl // acetamid
190	15	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	1-Äthyl-N-hexyl // acetamid
191	15	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N,1-Triäthyl // acetamid

^xNr. des Beispiels, in dem das Ausgangsmaterial hergestellt wird. -68-

309811/1166

Tabelle III (Forts.zung)

(1)	(2)	(3)	(4)
192	16	CH_3NH_2	N-Methyl-1-propyl // acetamid
193	16	NH_3	1-Propyl // acetamid
194	16	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-Dimethyl-1-propyl//acetamid
195	16	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-propyl // acetamid
196	16	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl-1-propyl // acetamid
197	17	CH_3NH_2	1-Isopropyl-N-methyl // acetamid
198	17	NH_3	1-Isopropyl // acetamid
199	17	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl-1-isopropyl//acetamid
200	19	CH_3NH_2	N,3-Dimethyl-1-propyl // acetamid
201	19		3-Methyl-N-phenyl-1-propyl // acetamid
202	19	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Propyl-N,N,3-trimethyl//acetamid
203	19	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-3-methyl-1-propyl // acetamid
204	19	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl-3-methyl-1-propyl // acetamid
205	21	CH_3NH_2	N, α , 1-Trimethyl // acetamid
206	21	NH_3	α , 1-Dimethyl // acetamid
207	21	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N, α , 1-Tetramethyl // acetamid
208	21	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	α , 1-Dimethyl-N-hexyl // acetamid
209	21	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl- α , 1-dimethyl // acetamid
210	22	CH_3NH_2	1-Cyclohexyl-N, α , α -trimethyl // acetamid
211	23	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N,Diethyl-1-phenyl // acetamid

- 69 -
Tabelle III (Fortsetzung)

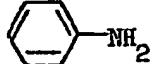
(1)	(2)	(3)	(4)
212	26	CH_3NH_2	N,8-Dimethyl-1-propyl//acetamid
213	31	NH_2	6-Benzyl-1-methyl // acetamid
214	32	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Propyl-N,N,5-trimethyl // acetamid
215	38	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	1-Cyclopropyl- α , α -diethyl-3,3-dimethyl-6-äthoxy-N-hexyl // acetamid
216	43	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Benzyl-N,N, α , α , α ,3-pentaethyl-3-propionoxy // acetamid
217	46	CH_3NH_2	5-Jod-1-isopropyl-N-methyl // propionamid
218	49	NH_2	1-Cyclobutyl-3-methyl-8-nitro- α -propyl // propionamid
219	54	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	4,4-Diäthyl-N,N, α , α , β ,3-hexamethyl-1-methallyl//propionamid
220	57	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-5-methoxy- α -methyl-1-phenyl-3-propyl // propionamid
221	62	CH_3NH_2	N-Methyl- β -propyl-1-(1-propynyl)-3,3,5-triäthyl // propionamid
222	63		1-Cyclopropyl- α , β -diäthyl-6-äthoxy-N-phenyl // propionamid
223	67	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl // Butyramid
224	67	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl // butyramid
225	67	NH_2	1-Methyl // butyramid
226	67	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl // butyramid
227	70	CH_3NH_2	β , γ , γ ,4-Tetrapropyl-N,3,3-trimethyl-1-vinyl // butyramid

Tabelle III (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
228	71	$(C_2H_5)_2NH$	1-Allyl-N,N-diethyl- α , β , γ , γ -tetramethyl // butyramid
229	73	$(CH_3)_2NH$	N,N, α , α , β , β , γ , γ ,4,5-decamethyl-1-ethynyl // butyramid
230	76	NH_2	5-Brom-1-cyclopentyl- α , α , β -trimethyl // butyramid
231	78	CH_3NH_2	8-Aethyl-N, α -dimethyl-1-phenyl // butyramid
232	80	$(C_2H_5)_2NH$	1-Phenyl-N,N, α , γ -tetraethyl-3,3,-5-trimethyl // butyramid
233	82	$n-C_6H_{13}NH_2$	1-Benzyl- α , β -diethyl-3,3-dimethyl-N-hexyl-5-propyl//butyramid

Tabelle IV

Bei- spiel	Ausg. Mat. x	Amin	Produkt: $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$ (Anfangsformel)-1,3,4,9-te- trahydrothiopyrano-[3,4-b]-indol-1-(Form- melenium) 7
(1)	(2)	(3)	Formelanfang // Formelende (4)
234	3	CH_3NH_2	N,1,-Dimethyl // acetamid
235	3	NH_3	1-Methyl // acetamid
236	3	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl // acetamid
237	3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl // acetamid
238	3	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl-1-methyl // acetamid
239	129	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl // propionamid
240	129	NH_3	1-Methyl // propionamid
241	129	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl // propionamid
242	129	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl // propionamid
243	129	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl-1-methyl//propionamid
244	87	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl // carbonsäureamid
245	87	NH_3	1-Methyl // carbonsäureamid
246	87	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl//carbonsäureamid
247	87	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl//carbonsäureamid
248	87	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diethyl-1-methyl // carbon- säureamid
249	88	CH_3NH_2	N,3-Dimethyl-1-ethyl-// carbon- säureamid
250	91	NH_3	3-Aethyl-1-ethynyl//carbonsäureamid
251	92	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Cyclopropyl-N,N-dimethyl-4-iso- propyl // carbonsäureamid
252	94	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-phenyl // carbonsäureamid
253	95	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	1-Benzyl-3-methyl-N,N,3-triethyl- // carbonsäureamid

^x Nummer des Beispiels, in dem das Ausgangsmaterial hergestellt
wird.

- 72 -
Tabelle IV (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
254	97	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1,4-Tetramethyl // acetamid
255	98	CH_3NH_2	1-Äthyl-N-methyl // acetamid
256	98	NH_3	1-Äthyl // acetamid
257	98	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-Dimethyl-1-äthyl//acetamid
258	98	n-C ₁₆ H ₁₃ NH ₂	1-Äthyl-N-hexyl // acetamid
259	98	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N,1-Triäthyl // acetamid
260	99	CH_3NH_2	N-Methyl-1-propyl // acetamid
261	99	NH_3	1-Propyl // acetamid
262	99	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-Dimethyl-1-propyl//acetamid
263	99	n-C ₆ H ₁₃ NH ₂	N-Hexyl-1-propyl // acetamid
264	99	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-1-propyl // acetamid
265	100	CH_3NH_2	1-Isopropyl-N-methyl // acetamid
266	100	NH_3	1-Isopropyl // acetamid
267	100	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-1-isopropyl//acetamid
268	102	CH_3NH_2	N,3-Dimethyl-1-propyl//acetamid
269	102	NH_3	3-Methyl-1-propyl // acetamid
270	102	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Propyl-N,N,3-trimethyl // acetamid
271	102	n-C ₆ H ₁₃ NH ₂	N-Hexyl-3-methyl-1-propyl // acetamid
272	102	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-3-methyl-1-propyl // acetamid

- 73-
Tabelle IV (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
273	104	CH_3NH_2	N, α , 1-Trimethyl // acetamid
274	104	NH_3	α , 1-Dimethyl // acetamid
275	104	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N, α , 1-Tetramethyl // acetamid
276	104	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	α , 1-Dimethyl-N-hexyl // acetamid
277	104	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N,-Diäthyl- α , 1-dimethyl // acetamid
278	105	CH_3NH_2	1-Cyclohexyl-N, α , α -trimethyl // acetamid
279	106	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-1-phenyl // acetamid
280	109	CH_3NH_2	N,8-Dimethyl-1-propyl // acetamid
281	111	NH_2	6-Brom-1-propyl // acetamid
282	117	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	α , α -Diäthyl-N,N-dimethyl-8-fluor-1-vinyl // acetamid
283	121	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	1-Cyclopropyl- α , α -diäthyl-3,3-dimethyl-6-äthoxy-N-hexyl // acetamid
284	126	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	1-Benzyl-N,N, α , α , 3-pentamethyl-8-propionoxy // acetamid
285	128	CH_3NH_2	1-(2-Thienyl)-N, α , α -trimethyl // acetamid
286	132	NH_2	1-Cyclobutyl-3-methyl-8-nitro- α -propyl // propionamid
287	137	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	4,4-Diäthyl-N,N, α , α , β , 3-hexamethyl-1-methallyl // propionamid
288	140	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-5-methoxy- α -methyl-1-phenyl-3-propyl // propionamid

-74-

Tabelle IV (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
289	145	CH_3NH_2	N-Methyl- β -propyl-1-(1-propynyl)-3,3,5-triäthyl // propionamid
290	146		1-Cyclopropyl- α , β -diäthyl-6-äthoxy-N-phenyl//propionamid
291	150	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1-Trimethyl // butyramid
292	150	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl // butyramid
293	150		1-Methyl-N-phenyl //butyramid
294	150	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	N-Hexyl-1-methyl // butyramid
295	153	CH_3NH_2	β , γ , γ ,4-Tetrapropyl-N,3,3-trimethyl-1-vinyl//butyramid
296	154	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	1-Allyl-N,N-diäthyl- β , γ , γ ,-tetramethyl // butyramid
297	155	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	7-Chlor-N,N-dimethyl- α , β , β , - γ , γ ,4,4-heptyäthyl-1-äthynyl // butyramid
298	159	NH_2	5-Brom-1-cyclopentyl- α , α , β -trimethyl // butyramid
299	161	CH_3NH_2	N, α -Dimethyl-8-äthyl-1-phenyl// butyramid
300	163	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	1-Phenyl-N,N, α , γ -tetraäthyl-3,3,5-trimethyl // butyramid
301	165	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	1-Benzyl- α , β -diäthyl-3,3-di-methyl-N-hexyl-5-propyl//butyramid
302	168	CH_3NH_2	7-Chlor-N-methyl- α , α ,3,4,4-pentaäthyl-1-(2-thienyl)// butyramid

Beispiel 303

1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-carboxamid (I; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = H, X = O, Y = CO und Z = NH₂)

Man folgt dem Verfahren von Beispiel 1, verwendet aber eine äquivalente Menge Pyruvamid anstelle von Äthylacetooacetat und erhält 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-carboxamid; Schmelzpunkt 188 - 189°C nach Umkristallisieren aus Benzol-Hexan, das dem Produkt von Beispiel 177 identisch ist.

In ähnlicher Weise erhält man, wenn man eine äquivalente Menge des geeigneten Ausgangsmaterials der Formel II anstelle von Tryptophol, zusammen mit dem geeigneten α-, β-, γ- oder δ-Ketoamid verwendet, die in den Tabellen III und IV angegebenen Produkte. Wenn man beispielsweise Tryptophol (II; R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ = H und X' = OH) und das β-Ketoamid, N,N-Dimethyl-acetoacetamid in dem Verfahren dieses Beispiels verwendet, so erhält man N,N,1-Trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-acetamid, das mit dem Produkt von Beispiel 170 identisch ist.

Beispiel 304

1,9-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure (I; R¹ und R⁷ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ = H, X = O, Y = CH₂CO und Z = OH)

1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure (10 g, 0,04 Mol), hergestellt wie in Beispiel 1 be-

schrieben, in 150 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise unter Röhren einer Suspension von Natriumhydrid (4,4 g der 55%igen Lösung) in 200 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Dieses Gemisch wird bei 50°C unter Röhren 2 Stunden erhitzt. Methyljodid (14,2 g, 0,1 Mol) wird tropfenweise zugegeben und das Erhitzen und Röhren weitere 2 Stunden fortgesetzt.

Nach Kühlen wird Wasser zugegeben bis die Lösung klar ist. Das Tetrahydrofuran wird unter reduziertem Druck abgedampft und der Rückstand in Wasser und Benzol aufgeteilt. Die wässrige Phase wird einmal mit Benzol gewaschen, mit HCl sauer gemacht und mit Benzol (3x) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit Holzkohle behandelt. Die organische Schicht wird verdampft. Der Rückstand wird aus Benzol und dann aus Äther-Petroläther auskristallisiert, wodurch die in der Überschrift bezeichnete Verbindung erhalten wird; Schmelzpunkt 105 - 108°C; KMR (CDCl_3) δ 1,73 (s, 3H), 2,83 (t, J = 5,5, 2H), 3,0 (2H), 3,68 (3H), 4,08 (t, J = 5,5, 2H), 7,34 (4H), 9,47 (1H).

In der gleichen Weise, wobei man jedoch Methyljodid durch eine äquivalente Menge Äthyljodid oder Propyljodid ersetzt, erhält man 9-Äthyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]-indol-1-essigsäure; Schmelzpunkt 134 - 136°C, bzw. 1-Methyl-9-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]-indol-1-essigsäure; Schmelzpunkt 120 - 122°C.

2226340

Wenn man das Verfahr n von Beispiel 304 durchführt, jedoch als Ausgangsmaterial eine äquivalente Menge der Säureverbindungen der Formel I, d.h. Verbindungen der Formel I, worin R⁷ Wasserstoff und Z Hydroxy ist, wie sie in den Beispielen 1 - 168 beschrieben sind, anstelle von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure, und wenn man eine äquivalente Menge eines geeigneten Niedrigalkyl- oder Niedrigalkenylhalogenids verwendet, erhält man die entsprechenden N-alkylierten Säureverbindungen der Formel I, worin R⁷ Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl ist. Beispiele dieser zuletzt angegebenen Verbindungen sind als Produkte in den Tabellen V und VI zusammen mit dem geeigneten Ausgangsmaterial und dem zur Herstellung verwendeten Alkyl- oder Alkenylhalogenid angegeben. In jedem Falle ist das Ausgangsmaterial durch das Beispiel angegeben nach dem es hergestellt ist.

- 78 -
Tabell V

Bei- Ausg. Alkyl o. Produkt: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ (Formelanfang)-1,3,4,9-te-
spiel mat. Alkenyl- trahydropyrano[3,4-b]-indol-1-(For-
Beisp. ^x halogenid melende)

Formelanfang // Formelende

(1)	(2)	(3)	(4)
305	1	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-methyl//essigsäure; Schmelzpunkt 103 - 105°C
306	1	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Methyl-9-vinyl//essigsäure
307	1	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$	1-Methyl-9-methallyl//essigsäure
308	2	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{I}$	1-Methyl-9-propyl//propionsäure
309	2	CH_3I	1,9-Dimethyl//propionsäure
310	2	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Methyl-9-vinyl//propionsäure
311	2	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	9-Allyl-1-methyl//propionsäure
312	4	CH_3I	1,9-Dimethyl//carbonsäure
313	4	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Methyl-9-vinyl//carbonsäure
314	7	CH_3I	6-Hydroxy-1-(1-propenyl)-3,3,9-trimethyl//carbonsäure
315	9	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHBr}$	1-Cyclopropyl-4-isopropyl-9-(1-propenyl)//carbonsäure
316	11	$\text{i-C}_3\text{H}_7\text{I}$	9-Isopropyl-1-phenyl//carbonsäure
317	15	CH_3I	1-Äthyl-9-methyl//essigsäure
318	15	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	1,9-Diäthyl//essigsäure
319	15	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-äthyl//essigsäure
320	15	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Äthyl-9-vinyl//essigsäure
321	16	CH_3I	9-methyl-1-propyl//essigsäure
322	16	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{Cl}$	1,9-Dipropyl//essigsäure
323	16	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-propyl//essigsäure
324	16	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$	9-Methallyl-1-propyl//essigsäure

^x Nr. des Beispiels, in welchem das Ausgangsmaterial
hergestellt wird

-79-

309811/1166

-79-

Tabelle V (Fortsetzung)

(1)	(2)	(3)	(4)
325	17	CH_3I	9-Methyl-1-isopropyl//essigsäure
326	17	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Isopropyl-9-vinyl//essigsäure
327	19	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Cl}$	1,9-Dipropyl-3-methyl//essigsäure
328	19	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-3-methyl-1-propyl/essigsäure
329	21	CH_3I	$\alpha,1,9$ -Trimethyl//essigsäure
330	21	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	$\alpha,1$ -Dimethyl-1-vinyl//essigsäure
331	22	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Cl}$	1-Cyclohexyl- α,α -dimethyl-9-propyl//essigsäure
332	27	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$	9-Allyl-1-(2-thienyl)//essigsäure
333	29	CH_3Cl	1,9-Dimethyl-6-methoxy//essigsäure
334	34	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	6-Nitro-1-propyl-9-vinyl//essigsäure
335	40	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	$\alpha,3$ -Dimethyl-9-äthyl-1-phenyl-4,4,5-tripropyl//essigsäure
336	42	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-benzyl- α,α -diisopropyl-3,3,4,4,5-pentaäthyl//essigsäure
337	48	$\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$	7-Hydroxy-1-(2-propynyl)- $\beta,\beta,9$ -triäthyl//propionsäure
338	49	CH_3I	1-Cyclobutyl-3,9-dimethyl-8-nitro- α -propyl//propionsäure
339	54	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$	4,4-Diäthyl-1,9-dimethallyl- $\alpha,\alpha,\beta,-3$ -tetramethyl//propionsäure
340	59	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-8-chlor- $\beta,3,3,4,4$ -pentamethyl-1-(2-thienyl)//propionsäure
341	60	$\text{CH}_2=\text{CHCl}$	1-Methyl-6-nitro- $\alpha,\alpha,\beta,\beta,3$ -pentaäthyl-9-vinyl//propionsäure

309811/1166

(1)	(2)	(3)	(4)
342	63	C_2H_5Cl	1-Cyclopropyl-6-äthoxy- $\alpha, \beta, 9$ -triäthyl//propionsäure
343	67	CH_3I	1,9-Dimethyl// buttersäure
344	67	$CH_2=CHCH_2Cl$	9-Allyl-1-methyl// buttersäure
345	68	C_2H_5Cl	1,9-Diäthyl- $\gamma, 3$ -dimethyl// buttersäure
346	70	$CH_2=CHBr$	3,3-Dimethyl-1,9-divinyl- $\beta, \gamma, \gamma, -$ 4-tetrapropyl// buttersäure
347	72	$CH_2=CHBr$	7-Chlor-1,9-divinyl- $\alpha, \beta, \beta, \gamma, \gamma, -$ 4-heptaäthyl// buttersäure
348	78	C_2H_5I	8,9-Diäthyl- α -methyl-1-phenyl// buttersäure
349	82	CH_3I	1-Benzyl- α, β -diäthyl-5-propyl-3,3,9-trimethyl// buttersäure
350	85	C_2H_5Br	7-Chlor- $\alpha, \alpha, 3, 4, 4, 9$ -hexaäthyl-1-(2-thienyl)// buttersäure

Bei- spiel	Ausg. mat.	Alkyl o. Alkenyl- Beisp. ^x halogenid	Produkt: hydrothiopyrano[3,4-b]indol-1-(For- melende)
(1)	(2)	(3)	(4)
351	3	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-methyl//essigsäure
352	3	CH_3I	1,9-Dimethyl//essigsäure
353	3	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$	1-Methyl-9-methallyl//essigsäure
354	129	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{I}$	1-Methyl-9-propyl//propionsäure
355	129	CH_3I	1,9-Dimethyl//propionsäure
356	129	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Methyl-9-vinyl//propionsäure
357	129	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	9-Allyl-1-methyl//propionsäure
358	87	CH_3I	1,9-Dimethyl//carbonsäure
359	87	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Methyl-9-vinyl//carbonsäure
360	90	CH_3I	6-Hydroxy-1-(1-propenyl)-3,3,9-trimethyl//carbonsäure
361	92	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHBr}$	1-Cyclopropyl-4-isopropyl-9-(1-propenyl)//carbonsäure
362	94	$2\text{-C}_3\text{H}_7\text{I}$	9-Isopropyl-1-phenyl//carbonsäure
363	98	CH_3I	1-Äthyl-9-methyl//essigsäure
364	98	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	1,9-Diäthyl//essigsäure
365	98	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-äthyl//essigsäure
366	98	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Äthyl-9-vinyl//essigsäure
367	99	CH_3I	9-Methyl-1-propyl//essigsäure
368	99	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Cl}$	1,9-Dipropyl//essigsäure
369	99	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-propyl//essigsäure

* Nr. des Beispiels, in welchem das Ausgangsmaterial hergestellt wird

309811/1166

(1)	(2)	(3)	(4)
370	99	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$	9-Methallyl-1-propyl//essigsäure
371	100	CH_3I	9-Methyl-1-isopropyl//essigsäure
372	100	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	1-Isopropyl-9-vinyl//essigsäure
373	102	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Cl}$	1,9-Dipropyl-3-methyl//essigsäure
374	102	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-3-methyl-1-propyl//essigsäure
375	104	CH_3I	$\alpha, 1, 9$ -Trimethyl//essigsäure
376	104	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	$\alpha, 1$ -Dimethyl-1-vinyl//essigsäure
377	105	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Cl}$	1-Cyclohexyl- α, α -dimethyl-9-propyl//essigsäure
378	110	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$	9-Allyl-1-(2-thienyl)//essigsäure
379	112	CH_3Cl	1,9-Dimethyl-6-methoxy//essigsäure
380	117	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	α, α -Diäthyl-1,9-divinyl-8-fluor//essigsäure
381	123	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	$\alpha, 3$ -Dimethyl-9-äthyl-1-phenyl-4,4,5-tripropyl//essigsäure
382	125	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-1-benzyl- α, α -diisopropyl-3,3,4,4,5-pentaäthyl//essigsäure
383	131	$\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$	7-Hydroxy-1-(2-propynyl)- $\beta, \beta, 9$ -triäthyl//propionsäure

304811/1166

(1)	(2)	(3)	(4)
384	132	CH_3I	1-Cyclobutyl-3,9-dimethyl-8-nitro- α -propyl//propionsäure
385	137	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$	4,4-Diäthyl-1,9-dimethallyl- $\alpha,\alpha,\beta,3$ -tetramethyl//propionsäure
386	142	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	9-Allyl-8-chlor- $\beta,3,3,4,4$ -pentamethyl-1-(2-thienyl)//propionsäure
387	143	$\text{CH}_2=\text{CHCl}$	1-Methyl-6-nitro- $\alpha,\alpha,\beta,\beta,3$ -pentääthyl-9-vinyl//propionsäure
388	146	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	1-Cyclopropyl-6-äthoxy- $\alpha,\beta,9$ -triäthyl//propionsäure
389	150	CH_3I	1,9-Dimethyl// buttersäure
390	150	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	9-Allyl-1-methyl// buttersäure
391	151	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$	1,9-Diäthyl- $\gamma,3$ -dimethyl// buttersäure
392	153	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	3,3-Dimethyl-1,9-divinyl- $\beta,\gamma,\gamma,4$ -tetrapropyl// buttersäure
393	155	$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	7-Chlor-1,9-divinyl- $\alpha,\beta,\beta,\gamma,\gamma,4,4$ -heptaäthyl// buttersäure
394	161	$\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$	8,9-Diäthyl- α -methyl-1-phenyl// buttersäure
395	165	CH_3I	1-Benzyl- α,β -diäthyl-5-propyl- $3,3,9$ -trimethyl// buttersäure
396	168	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	7-Chlor- $\alpha,\alpha,3,4,4,9$ -hexaäthyl-1-(2-thienyl)// buttersäure

Beispiel 397

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 304, verwendet aber als Ausgangsmaterial eine äquivalente Menge der Esterverbindungen der Formel I, worin R⁷ Wasserstoff und Z Niedrigalkoxy ist, wie man sie vor der Hydrolyse in Beispiel 1 und 3 bis 168 erhält, anstelle der 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure und verwendet man eine äquivalente Menge eines geeigneten Niedrigalkyl- oder Niedrigalkenylhalogenids, dann erhält man die entsprechenden N-alkylierten Esterverbindungen der Formel I, worin R⁷ Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl ist.

Wenn man beispielsweise dem Verfahren von Beispiel 304 folgt, so erhält man durch Ersatz der 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure durch eine äquivalente Menge ihres entsprechenden Äthylesters, wie in Beispiel 1 beschrieben, und dann unter Verwendung des gleichen Alkylhalogenids, Methyljodid 1,9-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyran[3,4-b]indol-1-essigsäure-äthylester.

In ähnlicher Weise erhält man, wenn man anstelle von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyran[3,4-b]indol-1-essigsäure eine äquivalente Menge von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyran[3,4-b]indol-1-essigsäure-methylester, wie in Beispiel 3 beschrieben, verwendet, 1,9-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyran[3,4-b]indol-1-essigsäure-methylester.

Folgt man dem Verfahren von Beispiel 170, verwendet aber

2226340

als Ausgangsmaterial eine äquivalente Menge von einer der N-alkylierten Säureverbindungen der Formel I, wie sie in den Beispielen 304 - 396 beschrieben wurden, anstelle von 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano β ,4- β -indol-1-essigsäure, und verwendet man eine äquivalente Menge eines geeigneten Amins, wie Ammoniak oder eines primären oder sekundären Amins, wie in Beispiel 170 beschrieben, dann erhält man die entsprechende Aminverbindung der Formel I, worin R⁷ Niedri-alkyl oder Niedrigalkenyl und Z Amino, Niedrigalkylamino, Di(niedrig)alkylamino oder Phenylamino ist. Beispiele solcher Amide sind als Produkte in den Tabellen VII und VIII, zusammen mit dem geeigneten Ausgangsmaterial, das nach dem Beispiel bezeichnet ist mit dem es hergestellt wird, und dem zur Herstellung des Amids verwendeten Amin angegeben.

309811/1166

Bei- spiel	Ausg. mat. Beisp. x	Amin	Produkt: $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_2\text{H}_5$ -(Formelanfang)-1,3,4,9-te- trahydropyrano[3,4-b]indol-1-(For- melende)]
(1)	(2)	(3)	Formelanfang//Formelende
(1)	(2)	(3)	(4)
398	304	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N,1,9-Tetramethyl//acetamid
399	304	CH_3NH_2	N,1,9-Trimethyl//acetamid; Schmelzpunkt 136 - 138°C
400	304	NH_3	1,9-Dimethyl//acetamid; Schmelzpunkt 105 - 106°C
401	304	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	1,9-Dimethyl-N-hexyl//acetamid
402	304	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-1,9-dimethyl// acetamid
403	305	CH_3NH_2	9-Allyl-N,1-dimethyl//acetamid
404	305	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	9-Allyl-N,N,1-trimethyl// acetamid
405	309	CH_3NH_2	N,1,9-Trimethyl//propionamid
406	309	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	1,9-Dimethyl-N,N-diäthyl// propionamid
407	311	NH_3	9-Allyl-1-methyl//propionamid
408	311	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	9-Allyl-N,N,1-trimethyl// propionamid
409	313	CH_3NH_2	N,1-Dimethyl-9-vinyl// carboxamid
410	314	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N-Diäthyl-6-hydroxy-1- (1-propenyl)-3,3,9-trimethyl// carboxamid
411	316	$n\text{-C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	N-Hexyl-9-isopropyl-1-phenyl// carboxamid
412	317	CH_3NH_2	N,9-Dimethyl-1-äthyl//acetamid
413	319	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	9-Allyl-N,N,1-triäthyl// acetamid

x Nr. des Beispiels, in welchem das Ausgangsmaterial
hergestellt wird.

309811/1166

Tabelle VII (Fortsetzung)

2226340

(1)	(2)	(3)	(4)
414	320	$(CH_3)_2NH$	N,N-Dimethyl-1-äthyl-9-vinyl// acetamid
415	321	CH_5NH_2	N,9-Dimethyl-1-propyl// acetamid
416	323	$(C_2H_5)_2NH$	9-Allyl-N,N-diäthyl-1-propyl// acetamid
417	331	CH_5NH_2	1-Cyclohexyl-9-propyl/N, α , α - trimethyl//acetamid
418	332	$n-C_6H_{13}NH_2$	9-Allyl-N-hexyl-1-(2-thienyl)// acetamid
419	333	$(CH_3)_2NH$	6-Methoxy-N,N,1,9-tetramethyl// acetamid
420	335	CH_5NH_2	9-Äthyl-1-phenyl-4,4,5- tripropyl-N, α , β -trimethyl// acetamid
421	341	$(C_2H_5)_2NH$	N,N, α , α , β , β , β -Heptaäthyl-1- methyl-6-nitro-9-vinyl// propionamid
422	342	$(C_2H_5)_2NH$	1-Cyclopropyl-6-methoxy-N,N,- α , β , β , β -pentaäthyl-9-vinyl// propionamid
423	343	CH_5NH_2	N,1,9-Trimethyl//butyramid
424	344	$(CH_3)_2NH$	9-Allyl-N,N,1-trimethyl// butyramid
425	345	NH_2	1,9-Diäthyl- γ , β -dimethyl// butyramid
426	349	CH_5NH_2	1-Benzyl- α , β -diäthyl-5-propyl- N , β , β , β -tetramethyl// butyramid

309811/1166

Tabelle VIII

Bei- spiel	Ausg. mat.	x	Amin	Produkt: \langle Formelanfang)-1,3,4,9-tetra- hydrothiopyrano \langle 3,4-b \rangle -indol-1-(For- melende) \rangle Formelanfang/Formelende
(1)	(2)	(3)		(4)
427	352		$(CH_3)_2NH$	N,N,1,9-Tetramethyl//acetamid
428	352		CH_3NH_2	N,1,9-Trimethyl//acetamid
429	352		NH_3	1,9-Dimethyl//acetamid
430	352		$n-C_6H_{13}NH_2$	1,9-Dimethyl-N-hexyl//acetamid
431	352		$(C_2H_5)_2NH$	N,N-Diäthyl-1,9-dimethyl// acetamid
432	351		CH_3NH_2	9-Allyl-N,1-dimethyl//acetamid
433	351		$(CH_3)_2NH$	9-Allyl-N,N,1-trimethyl// acetamid
434	355		CH_3NH_2	N,1,9-Trimethyl//propionamid
435	355		$(C_2H_5)_2NH$	1,9-Dimethyl-N,N-diäthyl// propionamid
436	357		NH_3	9-Allyl-1-methyl//propionamid
437	357		$(CH_3)_2NH$	9-Allyl-N,N,1-trimethyl// propionamid
438	359		CH_3NH_2	N,1-Dimethyl-9-vinyl// carboxamid
439	360		$(C_2H_5)_2NH$	N,N-Diäthyl-6-hydroxy-1- (1-propenyl)-3,3,9-trimethyl// carboxamid
440	362		$n-C_6H_5NH_2$	N-Hexyl-9-isopropyl-1-phenyl// carboxamid
441	363		CH_3NH_2	N,9-Dimethyl-1-äthyl//acetamid
442	365		$(C_2H_5)_2NH$	9-Allyl-N,N,1-triäthyl// acetamid

x Nr. des Beispiels, in welchem das Ausgangsmaterial
hergestellt wird.

309811/1166

Tabelle VIII (Fortsetzung)

2226340

(1)	(2)	(3)	(4)
443	366	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	N,N-Dimethyl-1-äthyl-9-vinyl// acetamid
444	367	CH_3NH_2	N,9-Dimethyl-1-propyl//acetamid
445	369	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	9-Allyl-N,N-diäthyl-1-propyl// acetamid
446	377	CH_3NH_2	1-Cyclohexyl-9-propyl-N, α , α - trimethyl//acetamid
447	378	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	9-Allyl-N-hexyl-1-(2-thienyl)// acetamid
448	379	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	6-Methoxy-N,N,1,9-tetramethyl// acetamid
449	381	CH_3NH_2	9-Äthyl-1-phenyl-4,4,5- tripropyl-N, α , β -trimethyl// acetamid
450	387	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	N,N, α , α , β , β , β -Heptaäthyl-1- methyl-6-nitro-9-vinyl//propion- amid
451	388	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	1-Cyclopropyl-6-äthoxy-N,N,- α , β , β -pentaäthyl//propionamid
452	389	CH_3NH_2	N,1,9-Trimethyl//butyramid
453	390	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	9-Allyl-N,N,1-trimethyl// butyramid
454	391	NH_2	1,9-Diäthyl- γ , β -dimethyl// butyramid
455	395	CH_3NH_2	1-Benzyl- α , β -diäthyl-5-propyl- N, β , β , β -tetramethyl//butyramid

Beispiel 456

6-Hydroxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure (I; R¹ = CH₃, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁷ = H, R⁶ = 6-OH, X = O, Y = CH₂CO und Z = OH

Ein Gemisch von 6-Benzylxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure (5,3 g, 0,015 Mol), hergestellt wie in Beispiel 31 beschrieben, in 250 ml wasserfreiem Äthanol, und 1,1 g 10%igem Palladium auf Holzkohle, wird bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis kein Wasserstoff mehr durch das Reaktionsgemisch aufgenommen wird. Der Katalysator wird mittels Filtern durch Diatomeenerde (Celit) entfernt, und das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wird aus Äthanol-Benzol umkristallisiert, wodurch man die in der Überschrift bezeichnete Verbindung erhält; Schmelzpunkt 170 - 171°C.

Das entsprechende Benzylaminsalz wird in der Weise hergestellt, daß man äquimolare Ätherlösungen von Benzylamin und dem obigen Produkt mischt. Der erhaltene Feststoff wird aus Acetonitril umkristallisiert, wodurch man 6-Hydroxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-essigsäure-Benzylaminsalz erhält; Schmelzpunkt 191 - 193°C. Das entsprechende Acetat wird dadurch hergestellt, daß man ein Gemisch der in der Überschrift bezeichneten Verbindung und ein 5 Molar Überschuß Essigsäureanhydrid in Pyridinlösung 24 Stunden stehen läßt. Durch Verdünnen des Gemisches mit Wasser, Extraktion mit Äther und Umkristallisieren des

Extraktrückstands aus Benzol-Petroläther, erhält man 6-Acetoxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydro \langle 3,4-b \rangle -indol-1-essigsäure, die dem Produkt von Beispiel 30 identisch ist.

Die Tabelle IX bringt weitere Beispiele von Verbindungen dieser Erfindung. Die Bemerkungen hinsichtlich des Verfahrens, des Ausgangsmaterials und des Produkts, die zur Tabelle I angegeben werden, sind ebenso bei der Tabelle IX anwendbar. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, daß die Ausgangsmaterialien beider Formeln II und IIa verwendet werden.

Bei- Ausgangsmaterial sp. der Formel II						Ketoester der Formel VI (R ¹ -C-Y-OR ¹⁶) ¹⁶			Produkt: / (Formelan- fang) - 1,3,4,9-tetra- hydro- ^O pyrano- [3,4- ^a] - indol-1-(Formelende) / Formelanf. / Formelend.		
(1)	(2)					(3)	(4)				
R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶			
457	H	H	CH ₃	H	H	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	4-Methyl-1-propyl // Essigsäure, Schmp. 191 - 195 °C	
458	H	H	H	H	5-CH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	6-Methyl-1-propyl // essigsäure, Schmp. 126 - 129 °C	
459	H	H	H	H	4-1-C ₃ H ₇	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Isopropyl-1-propyl // essigsäure, Schmp. 164,5 - 165 °C	
460	H	H	H	H	4-Cl	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Chlor-1-propyl // essigsäure, Schmp. 166 - 169 °C	
461	H	H	H	H	6-OCH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7-Methoxy-1-propyl // essigsäure, Schmp. 164 - 166 °C	
462	H	H	CH ₃	H	H	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-4-methyl // es- sigsäure, Schmp. 153 - 156 °C (Isomer A), Schmp. 132 - 133 °C (Isomer B).	
463	H	H	H	H	4-Cl	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Chlor-1-methyl // essigsäure, Schmp. 183 - 184 °C	
464	H	H	H	H	4-C ₂ H ₅	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Äthyl-1-propyl // essigsäure, Schmp. 130 - 131 °C	
465	H	CH ₃	H	H	H	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-3-methyl // es- sigsäure, Schmp. 147 - 148 °C (Isomer A), Schmp. 145 - 146 °C (Isomer B)	
466	H	H	H	H	4-CH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-5-methyl // essigsäure, Schmp. 170 - 172 °C	

- 93 -
Tabelle IX (Fortsetzung)

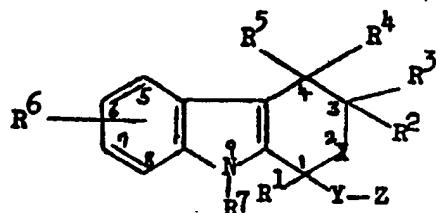
2226340

	(1)	(2)	(3)				(4)			
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶	
467	H	H	H	H	4-CH ₃	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1,5-Dimethyl// essigsäure, Schmp. 150-151°C
468	H	H	H	H	4-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Chlor-1-äthyl// essigsäure, Schmp. 154-157°C
469	H	H	CH ₃	H	H	O	t-C ₄ H ₉	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-t-Butyl-4- methyl//essig- säure, Schmp. 179 - 181°C
470	H	H	H	H	4-OCH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Methoxy-1- propyl//essigs. Schmp. 148-151°C
471	H	H	H	H	7-CH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-8-methyl// essigsäure, Schmp. 160-161°C
472	H	H	CH ₃	H	7-CH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	4,8-Dimethyl-1- äthyl//essigs. Schmp. 129-131°C
473	H	H	CH ₃	H	7-CH ₃	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1,4,8-Trimethyl// essigsäure Schmp. 157-159°C
474	H	H	H	H	7-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	8-Chlor-1-äthyl// essigsäure Schmp. 168-171°C
475	H	H	H	H	6-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7-Chlor-1-äthyl// essigsäure Schmp. 182-183°C
476	H	H	H	H	6-Cl	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7-Chlor-1-propyl// essigsäure Schmp. 182-183°C
477	H	H	H	H	7-C ₂ H ₅	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1,8-Diäthyl// essigsäure Schmp. 145-148°C
478	H	H	H	H	7-OCH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-8-meth- oxy//essigsäure Schmp. 132°C
479	H	H	H	H	4-CH ₃ 7-CH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5,8-Dimethyl-1- äthyl//essigs. -94-

309811 / 1166

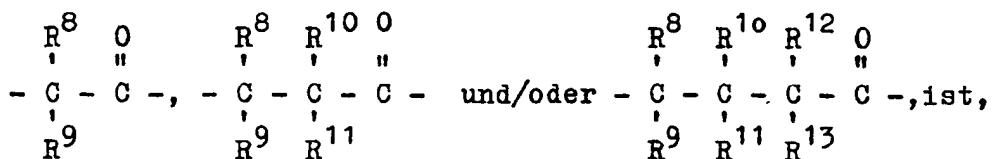
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



1

worin R¹ Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigcycloalkyl, Phenyl, Benzyl und/oder 2-Thienyl ist, die Reste R², R³, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeder, unabhängig voneinander, Wasserstoff und/oder Niedrigalkyl ist, R⁶ Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Benzyloxy, Niedrigalkanoyloxy, Nitro und/oder Halogen ist, R⁷ Wasserstoff, Niedrigalkyl und/oder Niedrigalkenyl, X Oxy und/oder Thio ist, Y Carbonyl.



worin jeder der Reste R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹³, unab-
hängig voneinander, Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist und
Z Hydroxy, Niedrigalkoxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-
(niedrig)-alkylamino und/oder Phenylamino ist. -97-

309811/1166

2. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-essigsäureäthylester gemäß Anspruch 1.
3. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-essigsäure, gemäß Anspruch 1.
4. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-essigsäuremethylester gemäß Anspruch 1.
5. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-propionsäure gemäß Anspruch 1.
6. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-propionsäureäthylester gemäß Anspruch 1.
7. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano-3,4- β -indol-1-essigsäuremethylester gemäß Anspruch 1.
8. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano-3,4- β -indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
9. 1-Äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
10. 1-Propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4- β -indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

Tabelle IX (Fortsetzung)

2226340

(1)	(2)				R ⁶	X	(3)		(4)	
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵			R ¹	Y	R ¹⁶	
480	H	H	H	H	4-Cl 7-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5,8-Dichlor-1-äthyl//essigs.
481	H	H	H	H	6-Cl 7-Cl	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7,8-Dichlor-1-propyl//essigs.
482	H	H	H	H	4-Cl 6-Cl	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5,7-Dichlor-1-methyl//essigs.
483	H	H	H	H	4-CH ₃ 7-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	8-Chlor-1-äthyl-5-methyl//essigsäure
484	H	H	H	H	4-Cl 7-CH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Chlor-1-äthyl-8-methyl//essigs.
485	H	H	CH ₃	H	4-C ₂ H ₅ 6-Br	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7-Brom-1,5-diethyl-4-methyl//essigs.
486	H	H	H	H	6-Cl 7-CH ₃	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7-Chlor-1,8-dimethyl//essigsäure
487	H	H	CH ₃	H	4-Cl 6-Cl 7-Cl	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1,4-Dimethyl-5,7,8-trichlor//essigs.
488	H	H	H	H	4-OCH ₃ 5-OCH ₃ 6-OCH ₃ 7-OCH ₃	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Propyl-5,6,7,8-tetramethoxy//essigsäure
489	H	H	H	H	4-OCH ₃ 7-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	8-Chlor-1-äthyl-5-methoxy//essigs.
490	H	H	CH ₃	H	4-OCH ₃ 6-Cl 7-Cl	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7,8-Dichlor-1-methyl-5-methoxy//essigsäure
491	H	H	H	H	4-OCH ₃ 7-OCH ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-äthyl-5,8-dimethoxy//essigs. Fp. 167 - 169°C
492	CH ₃	H	H	H	4-F 7-Cl	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	8-Chlor-5-fluor-5-methyl-1-propyl//essigsäure

309811/1166

Tabelle IX (Fortsetzung)

(1)	(2)				R ⁶	X	R ¹	Y	R ¹⁶	(4)
	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵						
493	H	H	H	H	4-F 6-Cl 7-Cl	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	7,8-Dichlor-5- fluor-1-äthyl// essigsäure
494	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	4-CF ₃ 7-CH ₃	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	3-Äthyl-5-tri- fluor-methyl-1,4, 8,-trimethyl// essigsäure
495	H	H	H	H	6-CF ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-7-tri- fluor-methyl// essigsäure
496	H	H	CH ₃	H	7-CF ₃	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-4-methyl- 8-trifluormethyl// essigsäure
497	H	H	C ₂ H ₅	H	5-CH ₃ 7-NO ₂	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1,6-Dimethyl-4- äthyl-8-nitro// essigsäure
498	CH ₃	H	H	H	4-NO ₂ 7-Cl	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	8-Chlor-3-methyl- 5-nitro-1-propyl// essigsäure
499	H	H	H	H	5-SH	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	6-Mercapto-1-me- thyl//essigs.
500	H	H	CH ₃	H	7-SCH ₃	O	CH ₃	CH ₂ - CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1,4-Dimethyl-8- methylthio//pro- pionsäure
501	H	H	H	H	6-SC ₂ H ₅	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Äthyl-7-äthylthio// essigsäure
502	H	H	H	H	4-NH ₂	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Amino-1-äthyl// essigsäure
503	H	H	H	H	6-NH ₂	O	C ₂ H ₅	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	5-Amino-1-äthyl// essigsäure
504	H	H	H	H	4-SO ₂ NH ₂	O	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Propyl-5-sulfa- moi//essigsäure
505	H	H	H	H	6-SO ₂ NH ₂	O	CH ₃	CH ₂ CO	C ₂ H ₅	1-Methyl-7-sulfamoyl// essigsäure

-Patentansprüche-

309811/1166

11. 1-Isopropyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

12. 3-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

13. 4-Äthyl-1-äthinyl-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

14. α ,1-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

15. 1-Phenyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

16. 1-t-Butyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

17. 1-Butyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

18. 8-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

19. 1-(2-Thienyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

20. 6-Brom-1-äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

21. 6-Methoxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
22. 6-Acetoxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
23. 6-Benzylxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
24. 5-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
25. 7-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
26. 6-Nitro-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
27. 4,4-Dimethyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
28. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-buttersäure gemäß Anspruch 1.
29. 1-Äthyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.
30. 1-Propyl-1,3,4,9-tetrahydrothiopyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

31. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-carbonsäure gemäß Anspruch 1.

32. N,N,1-Trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

33. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

34. N,1-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

35. N-Phenyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

36. N,1-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-propionamid gemäß Anspruch 1.

37. 1-Methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-carboxamid gemäß Anspruch 1.

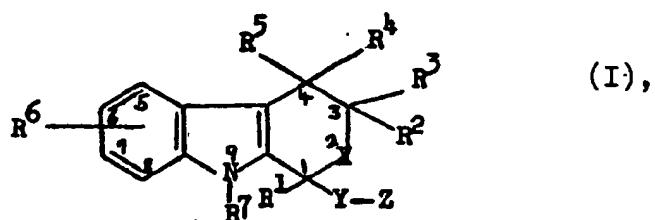
38. 1,9-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

39. 9-Allyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

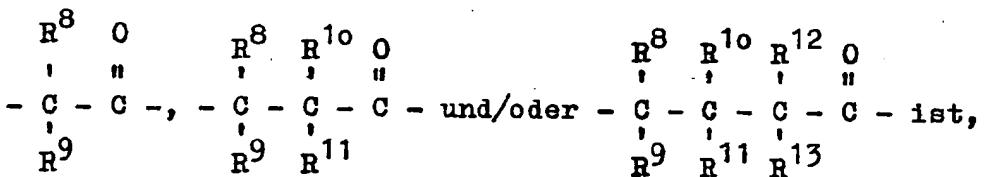
40. 6-Hydroxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

41. 6-Hydroxy-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-(3,4-b)-indol-1-essigsäure-Benzylaminsalz gemäß Anspruch 1.

42. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

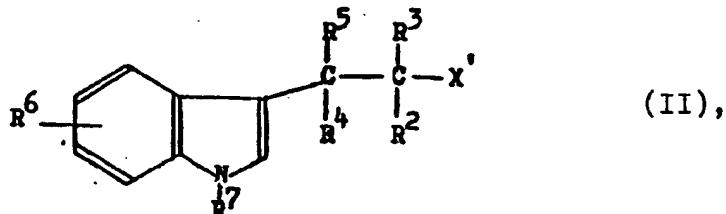


worin R^1 Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigcycloalkyl, Phenyl, Benzyl und/oder 2-Thienyl ist, die Reste R^2 , R^3 , R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeder, unabhängig voneinander, Wasserstoff und/oder Niedrigalkyl ist, R^6 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Benzyloxy, Niedrigalkanoyloxy, Nitro und/oder Halogen, R^7 Wasserstoff, Niedrigalkyl und/oder Niedrigalkenyl, X Oxy und/oder Thio, Y Carbonyl

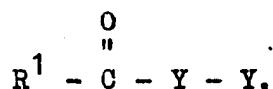


worin jeder der Reste R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} , unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niedrigalkyl ist und Z Hydroxy, Niedrigalkoxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino und/oder Phenylamino ist, da -

durch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die vorausgehend definierte Bedeutung haben und X' Hydroxy oder Mercapto ist, mit einer Verbindung der Formel



worin R^1 , Y und Z die oben definierte Bedeutung haben, in Gegenwart eines Säurekatalysators umgesetzt.

43. Verfahren gemäß Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der

Formel (II) mit einer Verbindung der Formel $R^1 - \overset{O}{\underset{"}{C}} - Y - Z$, worin R^1 und Y die vorausgehend definierte Bedeutung haben und Z Niedrigalkoxy ist, umgesetzt und dadurch die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin Z Niedrigalkoxy ist, erhält.

44. 1,4-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano- $\langle 3,4-b \rangle$ -indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

45. N,N-Diäthyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

46. 9-Äthyl-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

47. 1 Methyl-9-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

48. N,1,9-Trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

49. 1,9-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-acetamid gemäß Anspruch 1.

50. 4-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

51. 6-Methyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

52. 5-Isopropyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

53. 5-Chlor-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

54. 7-Methoxy-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

55. 1-Äthyl-4-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

56. 5-Chlor-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

57. 5-Äthyl-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

58. 1-Äthyl-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

59. 1-Äthyl-5-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

60. 1,5-Dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

61. 5-Chlor-1-äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

62. 1-t-Butyl-4-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

63. 5-Methoxy-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

64. 1-Äthyl-8-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

65. 4,8-Dimethyl-1-äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

66. 1,4,8-Trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

67. 8-Chlor-1-äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

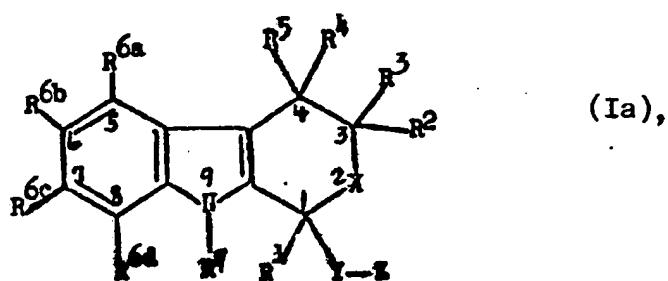
68. 7-Chlor-1-äthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

69. 7-Chlor-1-propyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

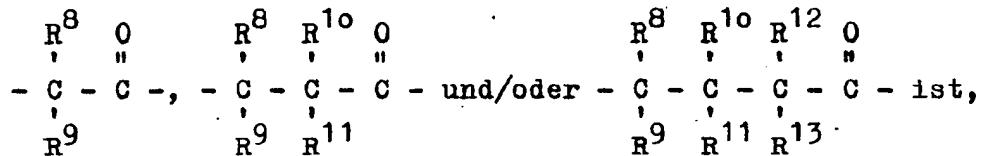
70. 1,8-Diäthyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

71. 1-Äthyl-8-methoxy-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b7-indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 1.

72. Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)



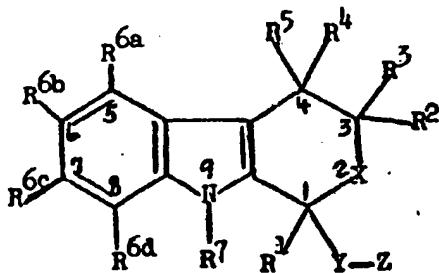
worin R¹ Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigcycloalkyl, Phenyl, Benzyl und/oder 2-Thienyl ist, Die Reste R², R³, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeder, unabhängig voneinander Wasserstoff und/oder Niedrigalkyl ist, die Reste R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} und R^{6d} gleich oder verschieden sind und jeder, unabhängig voneinander, Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Benzyl-oxy, Niedrigalkanoyloxy, Nitro, Halogen, Mercapto, Niedrigalkylthio, Trifluormethyl, Amino und/oder Sulfamoyl, R⁷ Wasserstoff, Niedrigalkyl und/oder Niedrigalkenyl, X Oxy und/oder Thio, Y Carbonyl,



worin jeder der Reste R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹³, unabhängig voneinander, Wasserstoff oder Niedrigalkyl und Z Hydroxy, Niedrigalkoxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino und/oder Phenylamino ist.

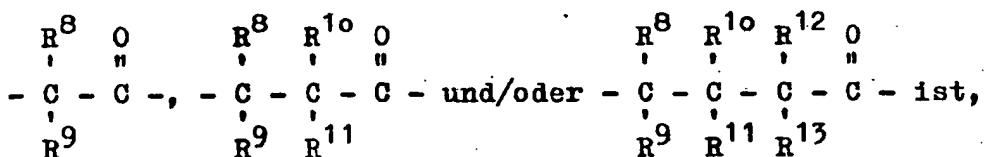
73. 1-Äthyl-5,8-dimethoxy-1,3,4,9-tetrahydropyrano-
 $\langle 3,4,-b \rangle$ -indol-1-essigsäure gemäß Anspruch 72.

74. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia),

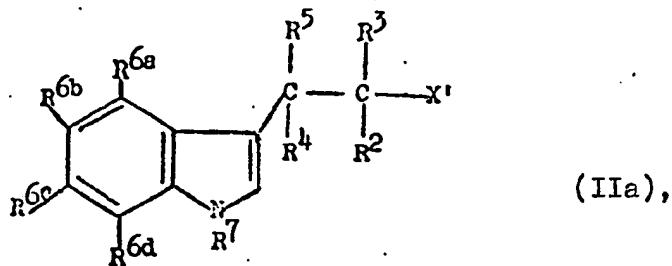
worin R^1 Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl, Niedrigalkinyl, Niedrigcycloalkyl, Phenyl, Benzyl und/oder 2-Thienyl ist, die Reste R^2 , R^3 , R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeder, unabhängig voneinander, Wasserstoff und/oder Niedrigalkyl ist, die Reste R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} und R^{6d} gleich oder verschieden sind und jeder, unabhängig voneinander Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, Niedrigalkoxy, Benzyl-oxy, Niedrigalkanoyloxy, Nitro, Halogen, Mercapto, Niedrigalkylthio, Trifluormethyl, Amino und/oder Sulfamoyl, R^7 Wasserstoff, Niedrigalkyl und/oder Niedrigalkenyl, X Oxy und/oder Thio, Y Carbonyl,



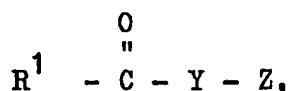
worin jeder der Reste R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} , unabhängig voneinander, Wasserstoff oder Niedrigalkyl und Z Hydroxy, Niedrigalkoxy, Amino, Niedrigalkylamino, Di-(niedrig)-alkylamino und/oder Phenylamino ist, da durch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIa)

-108-

309811/1166



worin jeder der Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} und R^7 die vorausgehend definierte Bedeutung haben und X' Hydroxy oder Mercapto ist, mit einer Verbindung der Formel



worin R^1 , Y und Z die vorausgehend definierte Bedeutung haben, in Gegenwart eines Säurekatalysators umgesetzt.

75. Verfahren gemäß Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (IIa) mit einer Verbindung der Formel

$R^1 - \overset{O}{\underset{"}{C}} - Y - Z$, worin R^1 und Y die voraus definierte Bedeutung haben und Z Niedrigalkoxy ist, umgesetzt und dadurch die entsprechende Verbindung der Formel (Ia), worin Z Niedrigalkoxy ist, erhält.

THIS PAGE BLANK (USPTO)